

# LES ÉQUILIBRES HÉMO-RACHIDIENS

CONSIDÉRATIONS PHYSIOLOGIQUES,  
PHYSICO-CHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

Le 23 Avril 1936

PAR

**Yves DERRIEN**

*Ex-Boursier de recherches de Microbiologie*

*Ex-Chef de Laboratoire de Chimie Clinique*

*Chargé des Fonctions d'Assistant  
au Laboratoire de Chimie Biologique*

*Licencié ès Sciences*

Né le 12 Septembre 1905, à MONTPELLIER (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

---

**Examineurs  
de la Thèse**

{ CRISTOL, prof. *Président*.  
GRYNFELTT, professeur.  
LISBONNE, professeur.  
PAGÈS, agrégé.

} **Assesseurs**

---

LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

---

1936



# Les Equilibres Héo-Rachidiens



# LES ÉQUILIBRES HÉMO-RACHIDIENS

CONSIDÉRATIONS PHYSIOLOGIQUES,  
PHYSICO-CHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

Le Avril 1936

PAR

**Yves DERRIEN**

*Ex-Boursier de recherches de Microbiologie*

*Ex-Chef de Laboratoire de Chimie Clinique*

*Chargé des Fonctions d'Assistant  
au Laboratoire de Chimie Biologique*

*Licencié ès Sciences*

Né le 12 Septembre 1905, à MONTPELLIER (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

---

**Examineurs  
de la Thèse**

{ CRISTOL, prof. *Président*.  
GRYNFELTT, professeur.  
LISBONNE, professeur.  
PAGES, agrégé.

} **Assesseurs**

---

LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

# PERSONNEL DE LA FACULTE

Le doyen... M. EUZIERE

## Professeurs

|                                                         |                   |
|---------------------------------------------------------|-------------------|
| Anatomie .....                                          | MM. J. DELMAS     |
| Histologie .....                                        | TURCHINI          |
| Physiologie .....                                       | L. HEDON          |
| Chimie biologique et médicale .....                     | CRISTOL           |
| Physique médicale .....                                 | PECH              |
| Anatomie pathologique .....                             | GRYNFELTT         |
| Microbiologie .....                                     | LISBONNE          |
| Pathologie et thérapeutique générales.....              | BOSC              |
| Thérapeutique et matière médicale.....                  | BOUDET            |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie.....           | PUECH             |
| Hygiène .....                                           | CARRIEU           |
| Médecine légale et médecine sociale.....                | GAUSSEL           |
| Pathologie médicale et clinique propédeutique .....     | GIRAUD            |
| Clinique médicale .....                                 | VIRES, assesseur. |
|                                                         | RIMBAUD           |
| Clinique chirurgicale .....                             | MASSABUAU         |
|                                                         | RICHE             |
| Clinique obstétricale .....                             | P. DELMAS         |
| Clinique des maladies mentales et nerveuses.....        | EUZIERE, doyen    |
| Clinique des malad. des enfants et hyg. du premier âge. | LEENHARDT         |
| Clinique de dermatosyphiligraphie .....                 | MARGAROT          |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....     | ETIENNE           |
| Clinique des maladies des voies urinaires .....         | JEANBRAU          |
| Clinique gynécologique .....                            | LAPEYRE           |
| Clinique ophtalmologique .....                          | VILLARD           |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie .....                 | TERRACOL          |
| Matière médicale (Ch. de c.).....                       | CABANNES          |
| Radiologie (Ch. de c.).....                             | LAMARQUE          |
| Anatomie (Ch. de c.).....                               | MM. LAUX          |
| Histologie (Ch. de c.).....                             | GRANEL            |

## Honorariat

Doyen honoraire : M. MAIRET

Professeurs honoraires .

MM. RODET, TEDENAT, GALAVIELLE, VALLOIS, FORGUE  
ESTOR et BERTIN-SANS

## Chargés de Cours complémentaires

|                                          |                       |
|------------------------------------------|-----------------------|
| Pathologie expérimentale .....           | PAGES                 |
| Pathologie externe .....                 | AIMES                 |
| Médecine opératoire .....                | SOUBEIRAN, ag. libre. |
| Accouchements .....                      | COLL DE CARRERA       |
| Clinique phthisiologique .....           | GAUSSEL, Professeur.  |
| Clinique propédeutique médicale .....    | BOULET                |
| Clinique des maladies contagieuses ..... | JANBON                |
| Stomatologie .....                       | DE WATTON             |

## Agrégés en exercice

|                     |                 |
|---------------------|-----------------|
| Chirurgie .....     | MM. AIMES       |
|                     | MOURGUE-MOLINES |
|                     | GUIBAL          |
|                     | ROUX            |
| Médecine .....      | MM. BOULET      |
|                     | PAGES           |
|                     | JANBON          |
|                     | BAUMEL          |
|                     | VIDAL           |
| Anatomie .....      | LAUX            |
| Obstétrique .....   | COLL DE CARRERA |
| Bactériologie ..... | CARRERE         |

## Examineurs de la Thèse

CRISTOL, Professeur, *Président*.  
GRYNFELTT, Professeur.

LISBONNE, Professeur.  
PAGES, Agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MON MAÎTRE LE PROFESSEUR CRISTOL

A MON JURY DE THÈSE

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

## INTRODUCTION

Au cours du Congrès Neurologique International qui s'est tenu à Londres du 29 juillet au 2 août 1935, il n'a été apporté aucun élément vraiment nouveau susceptible de donner un coup de fouet à l'essor de nos connaissances dans le domaine si vaste des questions qui se rattachent au L. C. R. Discussion plus serrée des observations, expériences et interprétations accumulées au cours de ces vingt dernières années, mais en somme *statu quo* de nos connaissances.

En particulier, le problème de la formation et de la nature du L. C. R., auquel tant de solutions contradictoires ont été apportées, demeure toujours.

Au début du présent travail, je crois utile de résumer une fois encore l'essentiel des travaux qui ont conduit aux conceptions actuelles ayant trait à la physiologie du L. C. R.

L'hypothèse suivant laquelle la principale source de « liquide » réside dans les plexus choroïdes paraissant absolument fondée, je me contenterai momentanément d'effleurer le problème de la nature de cette production pour n'envisager surtout que les échanges qui se font entre le sang et le liquide rachidien : L'existence d'une « perméabilité vasculaire méningée » est en effet solidement établie à l'heure actuelle.

Mais, dans un domaine aussi vaste, je devrai me limiter. Certaines questions considérées comme importantes seront systématiquement laissées de côté, l'étude de la Barrière Héo-Méningée par exemple.

A première vue, cela peut évidemment surprendre, étant donné la nature du sujet traité ici ; mais, outre le fait que cette étude a été récemment le sujet d'un excellent travail d'ensemble (Thèse de PETEL, Toulouse, 1934), la nature des investigations qu'elle a suscitées font que les résultats obtenus ne peuvent en aucune manière entrer dans le cadre des recherches poursuivies ici.

Au moment où l'on commence à s'apercevoir que les tentatives de généralisation de la loi de DONNAN aux phénomènes de membrane en Biologie et, en particulier, aux échanges héo-méningés, ne conduisent qu'à des déboires, il me paraît intéressant de remettre en lumière la loi formulée par E. DERRIEN dès 1917.

Le véritable objet de ce travail sera donc de tenter la résolution du problème suivant :

Les échanges qui se font entre le plasma et le liquide rachidien réalisent-ils des équilibres du type de ceux de DONNAN ou de ceux prévus par la loi de E. DERRIEN ?

## CHAPITRE PREMIER

### CONSIDERATIONS ANATOMIQUES

Il est classique de considérer le L. C. R. comme réalisant la « suspension hydraulique » des centres nerveux : encéphale, moelle, nerfs craniens, racines à l'intérieur de l'étui osseux protecteur.

La quantité totale de ce fluide est d'à peu près 150 cc. chez un sujet normal.

On peut distinguer, pour les commodités de l'exposition, le liquide extranévraxique dans lequel flotte en quelque sorte le névraxe, et le liquide intranévraxique occupant les cavités du cerveau et le canal médullaire. Cette distinction est d'ailleurs justifiée, du point de vue des rapports du L. C. R., par le fait que les parois des réservoirs internes (épendyme, épithélium plexuel) dérivent de l'ectoderme, alors que les réservoirs externes sont limités par des tissus (pie-mère, arachnoïde) d'origine mésodermique.

*Le liquide extranévraxique* remplit les mailles des espaces sous-arachnoïdiens, soit l'intervalle compris entre la pie-mère et l'arachnoïde.

La *pie-mère*, on le sait, est composée de fibres conjonctives très délicates parallèles à la surface cérébrale, auxquelles se mêlent de rares fibres élastiques.

La face qui regarde l'espace sous-arachnoïdien est tapissée par un mésothélium plat.

Appliquée intimement sur toute la surface du névraxe, la *pie-mère* en suit les moindres accidents. Elle se réfléchit au niveau de l'émergence des cordons nerveux pour leur former une gaine : le *névri-lème*. Elle gaine de même les vaisseaux qui pénètrent dans le névraxe et les suit assez profondément.

C'est une membrane *très richement vascularisée* (*pie-mère* cérébrale surtout). En arrivant à son niveau les vaisseaux destinés à l'encéphale ou à la moelle se divisent en ramifications très ténues lui fournissant ses petits vaisseaux et ses capillaires propres.

D'après l'opinion de BICHAT, qui a longtemps prévalu en France, l'*arachnoïde* serait une séreuse à deux feuillets, viscéral et pariétal, limitant une cavité close quasi-virtuelle. Cette théorie tend de plus en plus à être remplacée par la théorie des auteurs anglo-saxons qui n'accordent à cette méninge qu'un feuillet conjonctif envoyant de nombreux prolongements à la *dure-mère* et à la *pie-mère*. L'*arachnoïde* est recouverte sur ses deux faces par un mésothélium plat qui gaine aussi ses prolongements pour se confondre avec celui qui tapisse la *pie-mère*.

Le feuillet fondamental est d'inégale épaisseur. Quelquefois très mince il est accolé à la *pie-mère*, justifiant l'expression de « *pia-arachnoïdea* » de Ro-

BERTSON et de MIDDLEMASS. Le plus souvent, épaissi, il s'en écarte et est appliqué contre la dure-mère, limitant « l'espace subdural ».

Sur toute la hauteur de la moelle l'arachnoïde rachidienne ne repose pas sur celle-ci, mais en est séparée par un large espace circulaire.

Tandis que la pie-mère, comme on vient de le voir, descend dans le fond des moindres infractuosités, l'arachnoïde crânienne passe à la manière d'un pont d'une saillie à la saillie voisine.

Il s'ensuit qu'entre ces deux méninges on rencontre des cavités irrégulières dont la configuration se confond avec la configuration même de toutes les dépressions creusées à la surface du névraxe. Ce sont là les espaces sous-arachnoïdiens.

*Les espaces sous-arachnoïdiens* sont traversés par les prolongements de l'arachnoïde se rendant à la pie-mère et prennent, de ce fait, un aspect réticulé. Au niveau du bulbe et de la moelle ces travées sont relativement rares. Un épaisse lame de liquide, le lac bulbo-spinal, entoure le névraxe et remplit le cul-de-sac dural qui est le lieu d'élection des ponctions lombaires.

Dans les espaces crâniens, au contraire, ces prolongements sont très nombreux et le L. C. R., occupant les mailles de ce tissu, entoure l'encéphale d'une lame liquidienne d'inégale épaisseur. Mince à la partie supérieure des hémisphères cérébraux, elle forme, à la base du cerveau et du cervelet, de véritables coussins d'un fluide mobile sur lesquels reposent les centres nerveux.

Ce sont les « lacs » ou « confluent » sylvien, supérieur, calleux, central, cérébelleux supérieur et inférieur communiquant largement entre eux.

Le lac cérébelleux inférieur ou lac cérébello-bulbaire, « Cisterna » des auteurs américains, est le lieu d'élection des ponctions cervicales hautes (ponction atlo-occipitale).

C'est là, en effet, un carrefour en relation immédiate avec les lacs de la base cérébrale d'une part, avec le lac spinal d'autre part.

Le L. C. R. extranévraxique contenu dans les espaces sous-arachnoïdiens baigne donc dans toute son étendue la membrane richement vascularisée qu'est la pie-mère. Il pénètre aussi de toute part la substance nerveuse à l'intérieur des gaines sous-arachnoïdiennes enveloppant les vaisseaux nourriciers (WEED, HUGHSON, etc...). Au niveau de l'arachnoïde rachidienne le L. C. R. est en rapport avec les « espaces épидuraux » où cheminent les veines intra-rachidiennes ; dans le crâne, par l'intermédiaire de l'arachnoïde, avec les sinus veineux dure-mériens. Ce rapport est bien plus intime encore au niveau des granulations de PACCHIONI. Ces villosités peuvent être considérées comme des expansions arachnoïdiennes pénétrant la dure-mère qui, considérablement amincie, ne constitue plus qu'une mince lamelle.

Ces formations se rencontrent surtout le long du sinus longitudinal supérieur, à l'embouchure des grandes veines cérébrales.

Le tissu arachnoïdien s'insinue enfin avec la pie-mère dans la fente cérébrale postérieure de BICHAT

et à la partie postéro-inférieure de l'isthme de l'encéphale, entre le cervelet et le bulbe, pour atteindre les formations choroïdiennes avec lesquelles est en rapport le L. C. R. intranévraxique.

*Le L. C. R. occupe aussi les cavités intérieures du névraxe* : ventricules latéraux, troisième ventricule, aqueduc de SYLVIVS, quatrième ventricule et le canal de l'épendyme.

Ces différentes cavités communiquent entre elles : les ventricules latéraux avec le troisième ventricule par les trous de MONRO, le troisième ventricule avec le quatrième par l'aqueduc de SYLVIVS. L'angle inférieur du quatrième ventricule se continue enfin par un canal capillaire qui parcourt toute la moelle jusqu'à son extrémité inférieure, le canal de l'épendyme ou canal central de la moelle.

Isolant le L. C. R. de la substance nerveuse, un vernis épithélial, l'épendyme, recouvre les parois de ces réservoirs et conduits. Les cellules épendymaires sont recouvertes sur leur face libre d'une mince cuticule et sont ciliées (région de l'aqueduc de SYLVIVS surtout). Leur pôle basal possède un prolongement qui s'enfonce dans la couche de névroglie sous-épendymaire.

Ce système de cavités communique directement avec les espaces sous-arachnoïdiens, au niveau du quatrième ventricule, par les trous de LUSCHKA et surtout le trou de MAGENDIE.

Les résultats de l'encéphalographie, après injection de lipiodol ou d'air dans les espaces sous-arachnoïdiens lombaires, sont une preuve formelle de l'existence et de la perméabilité de ces orifices.

Les rapports du liquide ventriculaire avec le système vasculaire se font surtout au niveau des *formations choroïdiennes*. Celles-ci comprennent, d'une part, les *toiles choroïdiennes* qui ne sont autre que des lames « pia-arachnoïdiennes » hautement vascularisées recouvertes par l'épendyme sur leur face libre, d'autre part, les *plexus choroïdes* formés essentiellement par des artérioles, des veinules et des lacis de capillaires de différents calibres irrégulièrement pelotonnés sur eux-mêmes et dont les surfaces libres, formées d'innombrables villosités, représentent une surface globale considérable, de l'ordre d'un mètre carré pour FAIVRE, de deux mètres carrés pour MEEK. Ces villosités essentiellement constituées par une artériole afférente et une veinule efférente et quelques fibres pia-arachnoïdiennes sont recouvertes par un épithélium différent morphologiquement de l'épendyme. Les cellules « plexuelles » (N. ZAND) sont plus volumineuses que les cellules épendymaires, leur pôle basal ne présente pas de prolongement, leur face libre est recouverte par une « bordure en brosse ». D'autre part, alors que l'épendyme repose sur une couche névroglie pauvre en vaisseaux, les cellules épithéliales des plexus reposent à la base des villosités sur du tissu conjonctif hautement vascularisé qui est formé par une association de la pie-mère et de l'arachnoïde (ROBERTSON et MIDDLEMASS, FINLAY, KITABAYASHI, etc...).

Voici schématiquement la disposition de ces formations : par la fente cérébrale de BICHAT, s'insinue dans une invagination de la pie-mère une lame de

tissu arachnoïdien qui, s'amincissant, forme la paroi supérieure du troisième ventricule dont elle n'est séparée que par le vernis épendymaire : c'est la *toile choroïdienne supérieure*. Ses bords latéraux se confondent avec les *plexus choroïdes des ventricules latéraux* qui leur forment une bordure épaissie et saillante.

Sur la face inférieure de la toile choroïdienne il y a lieu encore de noter deux traînées longitudinales de granulations de part et d'autre de la ligne médiane : les *plexus choroïdes du troisième ventricule*.

La partie inférieure du quatrième ventricule est, elle aussi, recouverte par la *toile choroïdienne inférieure* née de la pénétration des tissus sous-arachnoïdiens dans une invagination de la pie-mère entre le cervelet et le bulbe.

Seule une mince couche de cellules épithéliales, la membrana tectoria, sépare la cavité du quatrième ventricule de la toile choroïdienne qui fait elle-même partie des parois du vaste confluent cérébello-bulbaire.

Sur la face interne de la toile choroïdienne une double traînée longitudinale constitue les *plexus choroïdes longitudinaux* ; leurs extrémités inférieures prennent naissance au niveau du trou de MAGENDIE ; à leurs parties supérieures ils se continuent par les *plexus transverses* dont les extrémités externes apparaissent hors des deux orifices symétriques de LUSCHKA. Ce sont là les *plexus choroïdes du quatrième ventricule*.

Si l'on ajoute à ces diverses formations choroï-

diennes la vascularisation sous-épendymaire, il ressort nettement de ce court rappel anatomique que *tant dans les espaces sous-arachnoïdiens, qu'à l'intérieur des ventricules, le L. C. R. est constamment en rapport étroit avec le sang.*

Il est intéressant de noter, pour terminer, que l'innervation des vaisseaux du S. N. C. présente les particularités suivantes : les vaisseaux plexuels et pie-mériens renferment des cellules unipolaires dans la couche profonde de l'adventice et un réseau très dense de fibres nerveuses entre cette enveloppe et la couche médiane. Cette innervation semble dépendre des deux systèmes : vague et sympathique. Les terminaisons sensibles paraissent très rares dans les plexus. Les vaisseaux cérébraux, par contre, ne seraient pas innervés (MOTT, HWOROSTUCHIN, STERZI, STHÖR (1921), etc...).

## CHAPITRE II

### ETUDE PHYSIOLOGIQUE

WALTER écrivait récemment dans une de ses revues critiques des travaux sur le L. C. R. que l'on peut lire périodiquement dans le *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* (mars 1934, p. 121) :

« Les controverses sur la formation du L. C. R. ne sont pas encore près de s'éteindre ; malgré ce, les données fondamentales ci-dessous paraissent devoir généralement être considérées comme acquises :

« a) La principale source de L. C. R. est constituée par les plexus choroïdes ;

« b) Les liquides obtenus par ponction sous-occipitale et lombaire sont certainement différents quantitativement, et peut être aussi qualitativement, de celui élaboré au niveau des plexus.

« c) Le L. C. R. contient des substances du sang qui ont pénétré par voie de perméabilité. »

Et il conclut : « Tout le reste n'est aujourd'hui encore que spéculation ! ».

Malgré ce pessimisme un peu décourageant, je me hasarderai cependant à émettre au chapitre suivant une opinion sur la *nature* du L. C. R. Au cours de ces

paragraphes, pour la rédaction desquels de larges emprunts ont été faits dans les excellentes monographies de RISER et de Mme ZAND, je voudrais simplement rappeler l'essentiel des travaux qui ont conduit aux conceptions actuelles et je renvoie le lecteur désireux de remonter aux sources, aux articles originaux cités à la bibliographie.

\*  
\* \*

## ORIGINE DU L. C. R.

Cette origine a été de tout temps un sujet de controverses. En 1695 WILLIS émit l'opinion que les plexus n'étaient que des glandes sécrétrices. FAIVRE, en 1853, parla le premier de leur rôle dans la production du L. C. R. Cette manière de voir fut confirmée par LUSCHKA, deux ans après, puis par une série de physiologistes, tels : GALLEOTI KINGSBURY, CLAISSE et LEVI, STUDNICKA, CAVAZZANI, PETTIT et GIRARD, DIXON et HALLIBURTON, etc.

D'autres, comme HALLER en 1757 et MAGENDIE en 1825, croyaient que le L. C. R. était issu des méninges ; vers la fin du xix<sup>e</sup> siècle et le début du xx<sup>e</sup>, QUINCKE, RIES, SICARD, SCHMIDT, SPINA, STERZI, etc., ont parlé d'origines extraplexuelles. Le L. C. R. serait produit, selon les uns, par les vaisseaux des leptoméninges (origine vasculaire), pour les autres, il prendrait naissance dans la profondeur du parenchyme. En marge de ces opinions disparates se sont fait jour des divergences aussi considérables quant à sa formation : dialyse ou sécrétion.

### A. — Origine plexuelle

Les arguments invoqués à l'appui d'une telle ori-

gine sont d'ordre anatomique, histologique et physiopathologique.

a) ARGUMENT ANATOMIQUE. — Celui-ci est apporté par FAIVRE, qui a montré que la surface des plexus est très importante. SCHLAPFER, en 1905, a renforcé cet argument en constatant que les dimensions des plexus étaient en rapport avec le volume des ventricules et des espaces sous-arachnoïdiens.

Mais, en 1930, Mlle COUPIN n'a pas retrouvé ce parallélisme chez les poissons :

Volumineux chez des espèces possédant peu de liquide, les plexus choroïdes seraient relativement petits chez d'autres en ayant davantage.

b) ARGUMENT HISTOLOGIQUE. — C'est LUSCHKA qui, en 1855, montra le premier que la « cellule plexuelle » (ZAND) réalisait les formes propres à une cellule en état de sécrétion.

A la suite sont venus les travaux de KINGSBURY qui a décrit, en 1897, différents stades de sécrétion des plexus chez les poissons.

En 1902, PETTIT et GIRARD ont étudié l'action des substances liquorigènes (pilocarpine, muscarine, etc.) de CAVAZZANI et CAPPELLETTI sur l'épithélium plexuel ; ils ont observé une augmentation du volume cellulaire et l'apparition de deux zones : l'une basale granuleuse, l'autre apicale transparente.

La technique des colorations vitales, employée par SCHLAPFER en 1905, a doté désormais les histologistes de précieuses méthodes de recherches.

En 1907, MEEK a confirmé les travaux de PETTIT et GIRARD et parlé de rupture de membrane permet-

tant aux gouttelettes produites de se déverser dans les ventricules ; il a admis aussi l'existence de canalicules spéciaux conduisant les produits liquides vers l'extérieur.

FRANCINI, en 1907, et ENGEL, en 1909, ont décrit une activité sécrétoire avec participation du noyau.

Dans la production du liquide, en 1911, HWOROSTUCHIN, et, en 1913, CIACCIO et SCAGLIONE, ont fait intervenir le chondriome.

Mais ce sont les travaux de GRYNFELTT et EUZIÈRE, s'échelonnant de 1912 à 1920, qui ont apporté une mise au point importante de la question.

Ils ont montré d'une façon particulièrement précise le rôle du chondriome et l'enchaînement des diverses figures histologiques des cellules plexuelles décrites antérieurement : cellules striées, découvertes par PETTIT et GIRARD chez le cheval et désignées sous le terme de cellules courtes et granuleuses ; cellules vacuolaires, dites cellules hautes avec couche claire apicale ; cellules à gouttelettes de MEEK, FRANCINI, etc., à rapprocher de celles à « globoplastes » de SCHLAPFER et « à grains à centre clair » de HWOROSTUCHIN.

Toutes ces formes ne sont pour GRYNFELTT et EUZIÈRE que les divers aspects d'un même processus :

Dans la première phase, la cellule a un aspect strié qui est dû aux chondriocotes ou chondriomites qui la parcourent de bas en haut.

Dans la deuxième les mitochondries se transforment en petites vésicules à centre clair et incolore, de dimensions différentes ; leur disposition en rangées,

le fait que certaines, plus petites, ressemblent à des mitochondries gonflées, sont autant d'arguments plaissant en faveur de leur analogie avec des mitochondries vraies.

Enfin, dans la dernière phase, les cellules sont au stade des vacuoles variant de volume et qui ne se colorent pas. Le liquide qui les remplit provient de l'accroissement des gouttelettes de l'étape précédente.

Contrairement au processus décrit par MEEK, SCHLAPFER et PELIZZI, l'expulsion du contenu vacuolaire se fait sans effraction, GRYNFELTT et EUZIÈRE ayant mis en relief l'intégrité des formations apicales de la cellule. Ces derniers ont pu observer, chez le *scyllium*, la sortie des gouttelettes au travers de la bordure en brosse qui, en s'écartant, trahit leur passage.

Tous ces faits ont été confirmés par POLICARD, sauf toutefois en ce qui concerne la seconde phase que cet auteur ne retrouve pas ; il émet l'opinion que la troisième phase succède brusquement à la première par « explosion ».

La prédominance de formes striées (phase 1) correspondrait à un tissu plexuel à l'état de repos alors que la prédominance de formes vacuolaires traduirait une activité fonctionnelle.

GRYNFELTT et EUZIÈRE, DE HARVEN sont même allés plus loin : ils considèrent que les plexus constituent l'organe de régulation de la pression intra-cranienne.

Inhibés par la congestion vasculaire qui tend à l'augmenter, l'abaissement de pression, à la suite

d'une hémorragie par exemple, provoquerait à l'inverse une suractivité sécrétrice.

L'étude histologique des plexus d'animaux sacrifiés par différents procédés : pendaison, section de la moelle allongée, hémorragie, a confirmé cette théorie, d'après GRYNFELTT et EUZIÈRE. Dans le premier cas, il y a prédominance de cellules striées ; dans le second cas, prédominance de cellules aussi bien à l'état de repos qu'à celui vésiculeux et vacuolisé ; dans le dernier cas, prédominance surtout de cellules vacuolisées. Celles-ci sont bien à l'état d'hypersécrétion car, reprenant les expériences de CAPPELLETTI, CAVAZZANI, PETTIT et GIRARD, etc., ces auteurs montrent qu'elles apparaissent après l'administration de pilocarpine.

Tous ces faits ont été confirmés par DE HARVEN qui a étudié les plexus de soldats morts à la grande guerre soit d'hémorragie, soit de commotion cérébrale, soit, dans un cas, à la suite d'une fistule rachidienne.

WATRIN a fait des observations analogues.

A l'encontre de la conception précédente, il faut cependant mentionner les recherches de Mlle COUPIN qui n'a pas retrouvé sur l'aspect histologique l'influence du mode de mise à mort. Mlle COUPIN nie le rôle sécréteur de l'épithélium qui n'est, pour elle, qu'une membrane dialysante.

Contre cette manière de voir selon laquelle le chondriome serait l'appareil sécrétant de la cellule, on doit citer les travaux de VERATTI, en 1922 ; il a montré que chondriome et appareil sécrétant sont complètement indépendants dans les glandes salivaires et dans le pancréas du cheval.

Mais, après les travaux récents de JOYET, LAVERGNE et de GIROUX, l'opinion qui semble prévaloir à l'heure actuelle est que le chondriome intervient bien dans le travail sécrétoire et ce par une action catalytique.

Si l'appareil sécrétant de la cellule n'est pas encore connu avec toute la certitude désirable, il n'en demeure pas moins vrai que, *du point de vue histologique, l'activité fonctionnelle des plexus est un fait certain.*

c) ARGUMENTS PHYSIO-PATHOLOGIQUES. — Ils résident dans la constatation suivante : l'isolement pathologique ou expérimental des ventricules entraîne l'hydrocéphalie interne.

1° *Térato-pathologiques.* — Les observations les plus significatives sont celles d'hydrocéphalie congénitale par malformations, celles-ci portant parfois sur des territoires extrêmement limités. Des exemples très remarquables sont à relever dans la monographie de DANDY et BLACKFAN, tels leurs cas 5 (libre communication de toutes les cavités cérébrales entre elles avec énorme dilatation : absence de trous de Luschka et de Magendie), et 2 (hydrocéphalie considérable par agénésie de l'aqueduc de Sylvius).

Les obstructions pathologiques présentant le plus d'intérêt sont celles que provoquent les tumeurs de la base du cerveau. De très nombreux cas de compression de l'aqueduc de Sylvius ont été rapportés.

Qu'il me suffise d'indiquer ici une observation très caractéristique de RISER : une tumeur de la région pontine comprimait étroitement l'aqueduc de Sylvius, isolant d'une manière absolue les ventricules latéraux. La dilatation ventriculaire était énorme et, une

heure après la mort, on put en retirer 400 cc. d'un L. C. R. normal.

Je ne signalerai enfin que pour mémoire les cas d'obstruction réalisée par des adhérences inflammatoires. Ces exemples, particulièrement fréquents dans la méningite spinale pyocéphalique, sont par trop justiciables des critiques rapportées plus loin.

2° *Physiologiques*. — Les très nombreuses expériences qui ont été effectuées se ramènent à deux types : les unes ont pour but d'isoler les ventricules et de constater l'hydrocéphalie, les autres, de tarir la source plexuelle en atteignant l'épithélium choroïdien ou en tentant l'ablation de ces plexus.

DANDY et BLACKFAN, FRAZIER et PEET, opérant sur de jeunes chiens, ont obtenu l'oblitération de l'aqueduc en introduisant sous le cervelet d'abord, puis dans le quatrième ventricule, un tampon de coton coiffé d'une mince couche de gélatine. THOMAS, WEED, NANAGAS, WISLOKI et PUTNAM sont arrivés à l'isolement ventriculaire en provoquant une intense réaction méningée « locale ». Ils injectaient soit dans les ventricules latéraux, soit mieux dans la citerne, du noir animal ou de l'aleuronate de soude ! Des plaques de pachyméningite fibroleucocytaire s'organisaient autour des trous de Luschka et de Magendie et, en quelques jours, les ventricules étaient isolés.

RISER a proposé un protocole expérimental plus heureux : intervention aseptique en deux temps permettant d'injecter, à l'aide d'une fine aiguille coudée, un demi-centimètre cube de solution dite obturante (sol. aseptique de gélatine et d'amidon dans du sérum physiologique) dans le quatrième ventricule sans en

effondrer le toit ni soulever le cervelet. Ce gel, qui demeure en place, s'organise et obstrue complètement le quatrième ventricule.

Appliqués à de jeunes animaux, ces divers procédés entraînent l'hydrocéphalie.

L'expérience inverse, qui consiste à tarir la source plexuelle, a été entreprise aussi maintes fois par des moyens différents :

Certains auteurs se sont attaqués à l'épithélium de revêtement des ventricules et des plexus. Dans cet ordre d'idée, CESTAN, RISER et PÉRÈS ont étudié l'action du salvarsan en injections intra-ventriculaires : un hydrocéphale de deux mois recevait 0 gr. 003 de salvarsan ; on évacuait le lendemain, 60 cc. de liquide qui ne se reformait pas comme le montrait l'affaissement durable de la fontanelle et l'indication manométrique de CLAUDE ; on notait une desquamation considérable de l'épithélium de revêtement.

L'ablation des plexus a été tentée, mais c'est là une intervention extrêmement délicate. DANDY et BLACKFAN l'ont partiellement réalisée une fois ; ils ont oblitéré en même temps l'aqueduc de Sylvius, et ont constaté, trente-quatre jours après, une légère hydrocéphalie bien moins importante que celle produite, chez un animal témoin, par la seule obturation contemporaine de l'aqueduc. Mme ZAND et CUSHING ont obtenu l'ablation à peu près totale avec tarissement de la source ventriculaire.

Dans un autre ordre d'idée, l'on doit enfin citer les expériences de JACOBI qui, par le moyen de la capillaroscopie, a observé, sur la surface de l'épithélium plexuel, l'apparition de gouttelettes de liquide.

Les conclusions à tirer de ces divers résultats tant pathologiques qu'expérimentaux paraissent être les suivantes : l'isolement des cavités cérébrales entraînant de l'hydrocéphalie, l'ablation des plexus étant suivie d'une diminution notoire du volume liquidien, il est évident qu'il y a dans les ventricules une source plexuelle importante de L. C. R.

L'existence de celle-ci est en effet difficilement niable ; mais, quant à son importance, comment ne pas s'associer aux critiques de BECHT et attribuer à l'irritation aiguë des parois ventriculaires, plexus y compris, et, par conséquent, à une hypersécrétion pathologique, l'importance de ces hydrocéphalies aussi bien acquises qu'expérimentales ? Les divers auteurs ne parlent-ils pas, en effet, d'organisation (RISER) des matières obturantes, de tampons dont les pores sont complètement obstrués par des exsudats inflammatoires (FRAZIER et PEET). Et, d'autre part, dans les cas de compression de l'aqueduc de Sylvius par des tumeurs, peut-on nier les réactions de voisinage et les irritations ventriculaires chroniques ?

Le problème de l'importance de cette source sera envisagé plus loin (courant du L. C. R.) ; qu'il suffise, pour l'instant, de grouper en faisceau les divers arguments anatomiques, histologiques et physiologiques et de conclure : *il existe une source plexuelle.*

## **B. — Origine extra-plexuelle**

L'hypothèse d'une origine épendymaire est à examiner tout d'abord. La physiologie de l'épendyme

présente une grande analogie avec celle de l'épithélium plexuel, d'après les travaux de KINGSBURY, GALEOTTI, HWOROSTUCHIN, etc.

GRYNFELTT et EUZIÈRE retrouvent dans les cellules de cet épithélium les figures histologiques décrites à propos de la cellule plexuelle (mitochondries, vacuoles, etc.), et concluent à l'existence d'une sécrétion épendymaire.

Mais elle ne serait pas quantitativement comparable à celle des plexus ; d'ailleurs, la vascularisation sous-jacente est insignifiante rapprochée de celle de ces formations.

Expérimentalement cette source épendymaire, si elle existe, semble négligeable. L'ablation des plexus tarit, en effet, la source ventriculaire.

GOLDMANN, FRANCINI, etc., nient cette fonction sécrétoire. Pour WISLOCKI et PUTNAM, NANAGAS, etc., l'épendyme n'aurait qu'une propriété, celle de résorber le L. C. R.

\*  
\* \*

Ainsi qu'il a été dit au début de ce chapitre, de nombreux auteurs ont soutenu, les uns, qu'il y avait une production de liquide au niveau de tous les vaisseaux pie-mériens (origine vasculaire), les autres, que le L. C. R., issu du parenchyme cérébral, gagnait les espaces sous-arachnoïdiens en suivant les gaines péri-vasculaires.

a) ORIGINE VASCULAIRE. — Cette manière de voir soutenue par QUINCKE, RIES, SICARD et BRISSAUD, etc.,

a été reprise par quelques auteurs au nombre desquels on doit citer MESTREZAT qui, en 1927, écrivait : « Le L. C. R. est le produit normal et partout issu des capillaires. » En 1911, le même auteur indiquait dans sa thèse : « Les plexus choroïdes élaborent le L. C. R. et, à l'état normal, les vaisseaux de la cavité sous-arachnoïdienne ne prennent aucune part à sa formation, ne laissent rien diffuser dans cette humeur. »

La monographie de BECHT, qui passe au crible les diverses expériences mises en œuvre pour élucider le problème de la physiologie du L. C. R. et sa conclusion : « Nous devons avouer ne pas connaître l'origine, ni le mécanisme de la formation du L. C. R. » n'a certainement pas été étrangère au revirement des idées de MESTREZAT. On doit, toutefois, reconnaître qu'il avait, dès 1921, noté l'exagération de certaines critiques de BECHT, notamment celles ayant trait à l'étude histologique des plexus.

Quels faits plaident en faveur d'une origine vasculaire ? Le principal est celui-ci :

Dans certains cas d'hydrocéphalie bloquée, le liquide ventriculaire est parfaitement isolé du liquide sous-arachnoïdien sans que ce dernier soit modifié dans sa quantité, sa tension, son aspect, sa coloration (MESTREZAT).

La ponction lombaire donne issue à un liquide normal qui se reforme lentement (DANDY et BLACKFAN, ZANGE, etc.).

RISER cite un exemple personnel fort éloquent : il s'agit d'un enfant de cinq ans atteint de maladie de

LITTLE avec hydrocéphalie entièrement bloquée très importante. Un centimètre cube de colorant introduit dans le ventricule n'a pas passé dans les espaces sous-arachnoïdiens, même en quantité infime, deux heures après l'injection et après soustraction de 15 cc. de liquide lombaire.

Quelques jours après l'on pratiqua une double ponction et une étude manométrique dont voici le résultat :

|                                                 | P.<br>LOMBAIRE | P.<br>VENTRICUL. |
|-------------------------------------------------|----------------|------------------|
| Pression initiale .....                         | 60             | 100              |
| Soustraction de 20 cm <sup>3</sup><br>à 8 h. 45 |                |                  |
| Pression du liquide à 9 h.....                  | 10             | 60               |
| — — 10 h.....                                   | 12             | 72               |
| — — 11 h.....                                   | 13             | 85               |

Donc reproduction rapide du liquide ventriculaire et lente du liquide rachidien isolé des plexus.

Chez le même malade RISER a pu soustraire le liquide lombaire en entier ; en une demi-heure il a d'abord obtenu une trentaine de centimètres cubes, le débit s'est ralenti ensuite jusqu'à ne produire qu'une goutte à la minute. Retrait du liquide à chaque inspiration. Pression au Claude nulle. L'aiguille ayant été obturée, la pression remonta à 4, deux heures après, et 3 cc. purent alors être retirés.

L'observation est intéressante, mais on doit toutefois regretter l'absence de toute indication relativement à la composition du liquide lombaire en voie de

renouvellement, au cours de la première expérience.

Il eût été utile de savoir si la pression initiale était à nouveau atteinte et si la composition de l'humeur retirée correspondait vraiment à celle du L. C. R. normal.

Je reviendrai plus loin sur certains points de la seconde expérience.

BUNGART, RÖPKE et WEIGELDT ont, chez le chien, réalisé artificiellement un isolement sous-arachnoïdien en passant une ligature autour de la moelle et de ses enveloppes. Ils ont pu constater, après une ou deux semaines, la présence d'un liquide légèrement teinté et assez albumineux dans le cul-de-sac.

C'est là un liquide de transsudation à rapprocher du liquide xanthochromique et hyperalbumineux que l'on rencontre dans tous les cas d'isolement pathologique des espaces sous-arachnoïdiens lombaires.

RISER et SOREL ont repris ces expériences dans le but de vérifier si l'on pouvait mettre en évidence la production réelle du liquide dans une partie isolée du tissu sous-arachnoïdien, liquide qui proviendrait des vaisseaux pie-mériens.

Les résultats ont été négatifs : par ponction continue du sac jusqu'à assèchement, ces auteurs n'ont jamais recueilli un volume liquidien supérieur à celui retenu par la ligature. Ils arrivèrent ainsi à la conclusion que la production de liquide au niveau des espaces sous-arachnoïdiens est infime, si même elle existe.

Toutefois des réserves s'imposent quant à la valeur de ces expériences et aux méthodes mises en œuvre :

d'abord les espaces sous-arachnoïdiens lombaires sont notablement moins vascularisés que les espaces crâniens, et, ainsi que le dit RISER lui-même, il est possible que ceux-ci jouent un rôle moins modeste que ceux-là dans la production extraplexuelle du L. C. R. Ensuite et surtout, le procédé qui consiste à vider les espaces sous-arachnoïdiens, pour étudier la production de liquide à leur niveau, n'est pas exempt de critiques ; en effet l'hypothèse d'origine vasculaire met en cause la *perméabilité vasculaire* et nous verrons aux chapitres suivants que cette perméabilité doit être envisagée comme une dialyse du plasma sanguin contre le L. C. R. Une équilibration osmotique se produit au travers de l'endothélium des capillaires.

Retirer l'un déclenche un phénomène tout à fait différent : il se produit, en quelque sorte, une *ultra-filtration* de l'autre à travers la membrane. Ultra-filtrat et dialysat équilibré étant deux choses bien différentes, c'est donc créer des conditions tout à fait anormales que d'opérer ainsi.

Comme RISER lui-même le suggère, il serait de beaucoup préférable d'étudier « le renouvellement régulier et quotidien du L. C. R. retiré par ponction lombaire chez des sujets dont les plexus choroïdes seraient complètement isolés des espaces sous-arachnoïdiens ».

Il conviendrait, me semble-t-il, de ne retirer quotidiennement que quelques centimètres cubes (de 5 à 10) et cela pendant plusieurs jours, afin d'obtenir — ce qui est probable — le renouvellement total du li-

guide par le jeu de la dialyse et des équilibres de pression. Mais à cette étude *quantitative* il serait de première importance d'adjoindre une étude *qualitative* poussée afin d'apprécier les troubles de composition du liquide en voie de renouvellement et, le cas échéant, le temps de retour à une *composition normale*. Il est en effet regrettable de constater que, le plus souvent, faute de renseignements précis sur la *nature* (formule complète) du liquide, les résultats de nombreuses recherches poursuivies par des voies exclusivement physiologiques (quantité, tension du liquide, etc.) sont forcément limités.

Mais, d'ores et déjà, un certain nombre de faits : la perméabilité des parois vasculaires à certains constituants du sang, par exemple, permettent d'affirmer que la molécule  $H^2O$  traverse aussi ces parois, et cela dans les deux sens. Suivant les conditions de pression hydraulique ou osmotique, une certaine quantité de liquide pourra pénétrer dans les espaces sous-arachnoïdiens, ou au contraire, de ces espaces, être résorbée au niveau des parois vasculaires. Mais, comme tous les phénomènes dialytiques, ces échanges seront *très lents*.

b) ORIGINE PARENCHYMEUSE. — L'hypothèse de cette origine est déduite des expériences de SPINA, qui consistaient, après avoir mis à nu le cerveau, par trépanation et ouverture de la dure-mère, à injecter de l'adrénaline dans les veines ; on observait alors l'apparition de gouttelettes confluentes de L. C. R. à la surface cérébrale. Pour SPINA, ce liquide provenait du tissu nerveux. Cette opinion a été partagée par LEWANDOWSKI, BUNGART, WEED, HASSIN, etc.

Mais l'interprétation de STURSBURG paraît plus juste : l'adrénaline augmente la pression sanguine et le liquide contenu dans les espaces péri-vasculaires est chassé vers la surface du cerveau par la dilatation des vaisseaux encéphaliques. RISER seul, puis avec SOREL, a en effet montré qu'en vidant au préalable les espaces sous-arachnoïdiens par incision de la membrane atlo-occipitale, on n'assistait plus à l'apparition de ces gouttelettes de liquide soit-disant néoformé. SOREL a mis en évidence l'autonomie de la physiologie de la circulaire cérébrale (voir p. 61) en montrant que l'adrénaline, vaso-constricteur énergique, est sans action sur les vaisseaux encéphaliques.

\*  
\* \*

En résumé, il semble donc que l'on puisse envisager la possibilité d'une certaine production de liquide au niveau des capillaires qui sont baignés par le liquide sous-arachnoïdien, production liée aux phénomènes d'équilibration du système sang-L. C. R.

Mais de l'ensemble des travaux anatomo-cliniques et expérimentaux qui viennent d'être commentés, il paraît bien résulter que *c'est dans les ventricules, au niveau des plexus, que réside la principale source de L. C. R.*

\*  
\* \*

## EVACUATION EXTRA-VENTRICULAIRE, COURANT DU L. C. R.

Dans l'étude du courant liquidien, on trouve d'autres preuves à l'appui de l'origine plexuelle du L. C. R.

Cette hypothèse de l'existence d'un courant est très ancienne : GALIEN parlait déjà du flux et du reflux du liquide. F. FRANCK notait, à chaque systole, les oscillations d'une aiguille munie d'un petit drapeau hémodynamométrique, fixée dans la membrane atlo-occipitale.

Ch. RICHET pensait que les mouvements du L. C. R. étaient fonction du degré de turgescence des vaisseaux cérébraux.

Il y a lieu, tout d'abord, d'établir une distinction entre le courant normal et régulier allant des ventricules vers les espaces sous-arachnoïdiens et les remous produits par les variations de volume du cerveau. Le liquide est en effet contenu dans un étui osseux rigide : crâne, rachis. Le cul-de-sac dural et peut-être les espaces sous-arachnoïdiens, doués d'une certaine élasticité, accusent les différences de pression transmises au L. C. R. et autorisent les variations de volume du névraxe, variations qui sont liées

aux changements de la pression sanguine lors des systoles cardiaques (Pouls du cerveau, Mosso), lors de l'inspiration ou de l'expiration normale et qui s'exagèrent à l'occasion du rire, de la toux, d'une respiration désordonnée, de la marche, etc. Il est logique de considérer qu'à ce moment les remous et les contre-courants masquent le cours normal du L. C. R.

L'étude de celui-ci ne doit donc se faire que chez un sujet à l'état de repos absolu.

C'est ce que montrent clairement les expériences de CESTAN, RISER, PÉRÈS et LABORDE qui reprennent, en les perfectionnant, les techniques de DANDY et BLACKFAN, FRAZIER et PEET, SOLOMON, THOMSON et PFEIFFER, etc.

Le principe de ces expériences est le suivant : introduire dans les ventricules une certaine quantité d'un colorant non toxique et peu diffusible, voir au bout de combien de temps on le retrouve dans les espaces sous-arachnoïdiens chez un sujet à l'état de repos absolu en position de décubitus latéral.

La méthode n'est certes pas parfaite et on peut lui reprocher d'utiliser un test d'écoulement possédant lui-même une certaine vitesse de diffusion, de modifier la pression osmotique, etc... Elle donne cependant des résultats intéressants à condition d'observer les précautions élémentaires suivantes :

— respecter la pression ventriculaire en retirant un volume de liquide égal à celui de la solution colorante à injecter ;

— pousser très lentement l'injection colorante ;

— utiliser un colorant rendu aussi peu diffusible que possible.

CESTAN, RISER, PÉRÈS et LABORDE ont injecté du rouge neutre, ou de la P. S. P., mêlé à du sérum de cheval pour en diminuer la diffusibilité, et n'ont retrouvé le colorant, en quantité appréciable, que 2 à 3 heures plus tard.

SOLOMON, THOMSON et PFEIFFER, DAHLSTRØM et WIDERØE avaient obtenu des résultats similaires.

Ces divers auteurs sont donc arrivés à la conclusion que, chez un sujet normal à l'état de repos complet, les diverses portions liquidiennes : liquide ventriculaire, liquide des grands lacs de la base, liquide cisternal, liquide spinal, constituent un ensemble d'eaux dormantes à peine troublées par un courant ventriculo-méningé extrêmement lent et continu, et par les modifications minimales et rythmiques du volume cérébral au cours de la respiration et des systoles cardiaques.

Chez l'homme qui tousse, rit, parle, s'agite, le colorant se retrouve en abondance dans le liquide sous-arachnoïdien au cours des minutes qui suivent l'injection, en raison du brassage créé par les variations brusques et importantes du volume cérébral.

L'existence d'un courant rétrograde spino-ventriculaire a été soutenue par KRAMER, KLOSE et VOGT, BECKER, etc... Elle est, au contraire, infirmée par les expériences de AHRENS qui, injectant du rouge congo soit dans le canal rachidien, soit dans les espaces péricérébraux, retrouve le colorant à la base du cerveau au bout de quelques minutes, mais constate qu'un quart d'heure après, les ventricules n'en contiennent encore aucune trace. Les mêmes résultats

sont obtenus, récemment, par WEN CHAO MA, SCHALTENBRAND et JEN LIN CHANG qui injectent dans les espaces sous-arachnoïdiens de lapins de l'indigo-carmin ou de l'encre de Chine.

Contre l'existence de ce courant rétrograde on peut encore faire valoir la différence de composition du liquide ventriculaire et du liquide sous-arachnoïdien (voir p. 78) et aussi les cas cliniques de liquide ventriculaire stérile alors que le liquide sous-arachnoïdien possède un caractère inflammatoire net, avec présence de microbes (Mme ZAND).

Pour un courant ventriculo-méningé parlent, enfin, les observations indiscutables d'hydrocéphalie d'un seul ventricule latéral par obturation du trou de Monro correspondant, d'hydrocéphalie des ventricules latéraux et du troisième ventricule par obstruction de l'aqueduc de Sylvius, d'hydrocéphalie interne totale par blocage des trous de Luschka et de Magendie.

*L'existence d'un courant ventriculo-méningé paraît donc indéniable. Cette conclusion fournit, en même temps, une preuve de plus en faveur de la source plexuelle.*

Mais on peut, alors, se poser la question : Que devient le liquide formé au niveau des plexus et, occasionnellement, au niveau des vaisseaux pie-mériens ?

## RESORPTION DU L. C. R.

De très nombreux travaux ont été consacrés à cette question et les hypothèses envisagées se ramènent soit à la résorption lymphatique, soit à la résorption vasculaire.

*La résorption lymphatique* se ferait comme suit : des espaces sous-arachnoïdiens le liquide s'écoulerait dans les gaines péri-neurales et, de là, gagnerait les ganglions lymphatiques. en dehors du système nerveux.

Cette théorie est basée sur les expériences de AHRENS, CATHELIN, FLATAU, GOLDMANN, FRAZIER et PEET, STEPLEANU-HORBATSKY, IVANOW et plus récemment de GALKIN, SARDEMANN et SPITZER. Elles ont consisté pour la plupart à introduire des colorants dans le canal rachidien et à constater leur apparition dans les gaines péri-neurales et dans les ganglions lymphatiques.

La présence du colorant dans les gaines péri-radiculaires a généralement été notée. Mais l'atteinte des ganglions lymphatiques est contestée par un certain nombre d'expérimentateurs : KRAMER, SICARD et CESTAN, DANDY et BLACKFAN, RISER et PLANQUES.

Quoi qu'il en soit, cette voie lymphatique n'a qu'une importance secondaire dans la résorption du

L. C. R. Dès 1896, REINER et SCHRITZLER montraient qu'un colorant introduit dans les espaces sous-arachnoïdiens se retrouvait plus vite dans le sang des jugulaires que dans les ganglions lymphatiques.

L'opinion actuelle, basée sur les travaux des auteurs américains, est que la *résorption vasculaire* est la plus importante et qu'elle se produit dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Pour CUSHING et WEED, les villosités arachnoïdiennes ou granulations de Pacchioni jouent un rôle prépondérant dans cette résorption.

WEED, dans une série d'expériences remarquables, injecte très lentement et à basse pression, dans les espaces sous-arachnoïdiens dorsaux de jeunes animaux, une solution de ferrocyanure de potassium et de citrate de fer ammoniacal. Ce réactif offre les avantages d'être dépourvu de toxicité, de n'être pas neurotrope, d'être parfaitement miscible au L. C. R. et de lui être à peu près isotonique aux dilutions utilisées :

4 volumes de citrate ammoniacal de fer à 1 % dans l'eau salée à 5 0/00 ; pour un volume de ferrocyanure de potassium à 1 % dans l'eau salée à 5 0/00.

Partout où le réactif a pu pénétrer, il est précipitable par l'acide chlorhydrique dilué sous la forme de fines granulations bleues (Bleu de Prusse), insolubles et bien visibles au microscope. La fixation et la précipitation sont obtenues en un même temps après immersion de 48 heures dans une solution contenant : formol à 40 %, 50 cc. ; acide chlorhydrique, 1 cc. ; eau, 50 cc.

C'est ainsi que WEED, après avoir injecté ce réactif dans les espaces rachidiens, a constaté, quelques heures après, qu'il avait imprégné les espaces sous-arachnoïdiens craniens et le sinus longitudinal supérieur.

Sa présence en abondance dans les *granulations de Pacchioni* l'amena à penser que la résorption veineuse se fait par l'intermédiaire de ces formations.

Nous savons en effet qu'à leur niveau, seule une mince membrane sépare le L. C. R. du sang des sinus, condition très favorable à tous échanges dialytiques.

Pour DANDY et BLACKFAN, ce sont, au contraire, les *capillaires pie-mériens* qui jouent le rôle principal dans cette résorption, et en particulier ceux qui se trouvent au niveau des confluent.

Les expériences de REINER et SCHRITZLER, DIXON et HALLIBURTON, DANDY et BLACKFAN consistent à injecter du salicylate de soude, ou mieux un colorant, dans la citerne. Au bout de 15 minutes, on le retrouve dans le sang des jugulaires.

CESTAN, RISER et LABORDE ont repris ces recherches et ont injecté la solution citratée de ferrocyanure dans l'espace sous-arachnoïdien de malades, quelques heures avant la mort.

Dès la fin survenue, le L. C. R. a été évacué et remplacé par la solution fixatrice de formol-acide.

Sur les coupes à la paraffine et à la celloïdine de nombreux fragments prélevés à différents niveaux du névraxe, ces auteurs ont pu mettre en évidence un fait extrêmement intéressant : tous les petits vais-

seaux veineux et capillaires de l'espace sous-arachnoïdien, quelles que soient leur situation et leur nature : basilaires, corticaux, péricérébelleux, périmédullaires, éliminent le réactif qui est retrouvé dans la paroi de ces vaisseaux et plus particulièrement dans l'endothélium.

Il faudrait donc admettre que la résorption se fait non seulement au niveau des granulations de Pacchioni, mais aussi à celui de toutes les veinules et capillaires sous-arachnoïdiens.

RISER a répété aussi les expériences de DANDY et BLACKFAN, de WEED, consistant à poser une ligature sur la moelle lombaire et ses enveloppes, et à injecter dans le cul-de-sac ainsi formé un colorant dont on étudie le comportement (P. S. P.).

Il a pu ainsi confirmer les résultats de ces investigateurs, à savoir que l'élimination du colorant se fait hors des espaces sous-arachnoïdiens ainsi isolés, mais qu'elle est notablement plus lente que celle qui se reproduit dans les conditions habituelles, c'est-à-dire dans le cas de communication normale avec les espaces cérébraux (10 à 11 % avec ligature, 19 à 25 % avec libre communication, pour une durée égale).

Ces résultats cadrent d'ailleurs parfaitement avec ce que nous savons de la vascularisation des espaces sous-arachnoïdiens.

On vient de voir comment se fait la résorption sous-arachnoïdienne. On peut maintenant se demander si, dans certaines conditions, l'épendyme et les plexus ne concourent pas à la résorption liquidienne. Ces notions sont d'un intérêt considérable du double

point de vue de la physiologie de la cellule épendymaire et de la cellule plexuelle, et de la « formation » du L. C. R.

La part de l'*épendyme* dans la résorption du liquide est peu importante. La meilleure preuve est que, dans les cas d'hydrocéphalie interne bloquée, cette voie se révèle tout à fait insuffisante à empêcher l'accumulation de liquide et la dilatation ventriculaire.

L'existence d'une résorption au niveau de l'épendyme a toutefois été souvent constatée.

Des recherches de KLESTADT, WISLOCKI et PUTNAM, NAÑAGAS, CESTAN, RISER et LABORDE, il résulte que les substances (encre de Chine, bleu de Trypan, ferrocyanure-citrate, etc...), introduites dans les ventricules se retrouvent en abondance dans les cellules épendymaires, dans l'endothélium des vaisseaux sous-jacents et dans leur lumière.

On note aussi une imprégnation variable de la substance nerveuse. Pour RISER, cette diffusion dans le parenchyme n'excède pas 1 à 2 mm. en profondeur, si les colorants utilisés sont atoxiques, sans neurotropie spéciale et suffisamment dilués.

*L'épithélium plexuel n'est au contraire jamais imprégné* ; il ne saurait donc être question de lui faire jouer un rôle dans la résorption du liquide, comme l'auraient voulu ASKANAZY, KLESTADT, GOLDMANN, DIETRICH, DE HARVEN, HUECK, HOEN, etc...

PETERHOF (1925) montra qu'il n'y a atteinte de l'épithélium choroïdien par les colorants que dans le cas de *nécrose cellulaire*, résultant de la toxicité ou

de la concentration excessive (donc toxique) du colorant, et dans le cas où les plexus sont restés en contact avec le colorant *post mortem*.

Récemment JORNS (1932) a repris, chez le chien et le lapin, l'étude de la résorption liquidienne intraventriculaire en obturant soit un trou de Monro, soit l'aqueduc de Sylvius. Il injecta dans les portions isolées des cavités cérébrales des tests divers à divers taux de concentration (iode, métaux en solution colloïdale plus ou moins dispersée, colorants, etc...) et étudia macro et microscopiquement les voies d'élimination suivies.

Il arriva à la conclusion que la résorption ne se fait pas au niveau des plexus mais bien au travers de l'épendyme, par les vaisseaux sous-jacents. Cette résorption est fonction du degré de « dispersion » et de la « pression osmotique » des substances injectées. L'iode, par exemple, apparaît d'autant plus rapidement dans les urines que de la solution injectée dans les ventricules est plus concentrée. Au contraire, plus la pression osmotique de la solution injectée se rapproche de celle du L. C. R., plus faible est la résorption.

Quant à l'imprégnation de la substance nerveuse, variable suivant les conditions, elle apparaît comme le résultat d'un processus pathologique. Etant donné qu'il n'y a pas de différence nette entre la pression osmotique du liquide normal et la pression osmotique des sérosités des tissus environnants, il en résulte pour JORNS qu'il ne doit pas exister de résorptions physiologiques au niveau des parois ventriculaires.

Le L. C. R. s'écoule par l'aqueduc de Sylvius et les trous de Lushka-Magendie dans les espaces sous-arachnoïdiens où il est résorbé.

Nous voici donc loin de l'hypothèse de VAN MONAKOW suivant laquelle le liquide ventriculaire gagne les espaces sous-arachnoïdiens craniens à travers toute l'épaisseur du parenchyme cérébral.

Les travaux de RISER et de RISER et PLANQUES nous éloignent aussi des conceptions de STERN et GAUTIER : « La présence d'une substance donnée dans le L. C. R. paraît être une condition essentielle de son action sur le tissu nerveux ; les substances introduites dans le liquide ventriculaire se retrouvent dans la profondeur de la masse nerveuse ; par rapport aux éléments nerveux le liquide ventriculaire représente un liquide afférent, le liquide sous-arachnoïdien un liquide efférent. »

RISER montra en effet qu'avec une médication intraventriculaire on agit sur certains noyaux bulbaires très superficiels, sur une faible épaisseur de parenchyme.

Il ne faut donc pas compter obtenir des actions thérapeutiques sur la cellule nerveuse par injections de substances médicamenteuses intraventriculaires, intrarachidiennes ou sous-occipitales ; tout au plus les radiculites et les myélites sont-elles justifiables de pareils traitements car l'imprégnation des racines et de la zone de Lissauer des cordons blancs ne fait aucun doute. De même certains noyaux bulbaires superficiels peuvent être atteints (CESTAN, RISER, LABORDE, 1924 ; CESTAN, RISER et PÉRÈS, 1927).

En 1932, RISER et PLANQUES, comparant les actions de l'insuline, de l'acétylcholine, de l'adrénaline injectées soit dans le torrent circulatoire, soit dans le L. C. R., montrent que c'est par la voie sanguine que ces substances agissent le mieux et le plus vite sur les centres nerveux. Aucun point ne peut-être retenu en faveur d'une action directe sur le système nerveux central, de ces substances introduites dans le L. C. R. par injection lombaire, ou sous-occipitale. L'action beaucoup plus faible et plus durable notée dans ces cas serait vraisemblablement due à la résorption lente de ces substances par les vaisseaux sous-arachnoïdiens et à leur action par voie sanguine.

Et ainsi se présente sous un aspect nouveau, le problème si controversé de la « barrière hémoméningée », aspect étudié récemment dans la thèse d'un élève de RISER : PETEL. Il y aurait lieu de distinguer une barrière hémoméningée, séparant sang-L. C. R., une barrière hémocéphalique (l'encéphale comme tous les autres organes effectuant ces échanges nutritifs et respiratoires avec le sang), et enfin une barrière, étanche celle-là, méningocéphalique (la cellule nerveuse n'ayant aucune relation normale avec le L. C. R. ; rôle purement mécanique du L. C. R.).

Mais c'est là une autre question beaucoup trop vaste pour l'exposer ici (voir thèse PETEL, Toulouse, 1934).

Pour en finir avec l'étude de la résorption du L. C. R., il est intéressant de noter, avec RISER, que les diverses expériences relatées plus haut montrent surtout comment sont éliminées les substances étran-

gères introduites dans le liquide. Elles ne suffiraient pas à entraîner la conviction de l'existence d'une résorption physiologique par les mêmes voies et à la même vitesse, si le fait certain d'une production liquidienne plexuelle continue, n'impliquait pas nécessairement une résorption parallèle.

Nous avons vu, à propos de la production extra-plexuelle de liquide, que la « perméabilité vasculaire » jouait probablement dans la réparation des spoliations liquidiennes. Il est normal d'envisager que ces échanges dialytiques se font dans les deux sens : apport ou résorption de liquide suivant les conditions de pression.

En tenant compte de tout cela, il est donc permis de penser que la résorption physiologique se fait, très probablement, par les voies étudiées ci-dessus, à savoir : une *résorption vasculaire diffuse* existant à tous les niveaux de la méninge molle craniénne et rachidienne, voie sanguine à laquelle s'ajoute, pour une part peut-être moins importante, une *résorption lymphatique* par l'intermédiaire des gaines périneurales.

Production plexuelle, courant ventriculo-méningé, résorption méningée forment bien un ensemble de faits cohérents.

Quel est le *régime* de ce courant ventriculo-méningé ?

C'est encore là une question qui a été le sujet de multiples controverses. Il a fallu de nombreuses années et d'innombrables travaux pour que l'accord soit à peu près réalisé en une conception qui n'est autre que l'hypothèse de MAGENDIE vieille d'une centaine

d'années : le L. C. R. représente en quelque sorte des eaux dormantes, lentement sécrétées, lentement résorbées.

Quelques observations cliniques de liquorrhée abondante (2, 3, 4 et même 5 litres par jour) après certaines blessures crâniennes avaient pu, un moment, paraître suffisantes pour échafauder l'hypothèse d'un courant rapide du L. C. R. MESTREZAT, dans sa thèse, écrit que le liquide se renouvelle 6 à 7 fois par jour.

En réalité ces grands écoulements ne se rencontrent qu'exceptionnellement dans les cas de traumatismes avec écoulement de liquide. Ils n'apparaissent généralement qu'au bout de plusieurs jours et ce sont là certainement des phénomènes pathologiques sans aucune signification physiologique.

L'étude du régime du courant liquidien n'est certes pas chose aisée et BECHT a pu, à ce sujet encore, formuler des critiques justifiées.

Deux méthodes furent principalement utilisées dans ces recherches.

I. — La première consiste à injecter des *colorants* dans diverses régions du L. C. R. et à étudier la rapidité de leur transport. Ce sont là les expériences que j'ai relatées à propos de la détermination du sens du courant liquidien ; elles ont révélé l'existence d'un courant ventriculo-méningé *lent* et *continu* chez un sujet à l'état de repos absolu (SOLOMON, THOMSON et PFEIFFER, RISER et ses collaborateurs). Les résultats de ces expériences ne peuvent être faussés que par excès, la vitesse de diffusion propre du colorant s'ajoutant à la vitesse du courant ; le brassage liquidien,

créé par les moindres variations de pression sanguine, ne peut aussi qu'accélérer la diffusion du colorant.

II. — La seconde méthode est celle de l'étude de l'*écoulement continu*, entreprise par CAPPELLETTI et CAVAZZANI, poursuivie par DANDY et BLACKFAN, FRAZIER et PEET, DIXON et HALLIBURTON, WEED et CUSHING, RISER et LABORDE, FLEXNER, etc... Ces expériences consistent à introduire un trocard dans les espaces sous-arachnoïdiens et à étudier l'écoulement du liquide dans le temps.

RISER et LABORDE ont considérablement amélioré les techniques antérieures et paré à des objections de BECHT, en ouvrant la boîte crânienne ou en introduisant de l'air dans les cavités crâniennes. Ces auteurs évitent ainsi la rétention d'une certaine quantité de liquide dans les espaces péricérébraux et ventriculaires sous l'effet de la pression atmosphérique. De plus, ils augmentent considérablement le temps d'observation. LABORDE recueille le liquide 5 à 16 heures durant, RISER de 10 à 24 heures.

Chez le chien, après le flot initial du liquide remplissant les espaces sous-arachnoïdiens et les ventricules, le débit se ralentit et se stabilise aux environs de 1 cc. à 1 cc. 5 par heure. LABORDE estime, à partir de ces données, que chez le chien le L. C. R. se renouvelle en 24 heures.

Mais LABORDE ne manque pas, dans son très beau travail (Recherches sur la physiologie des plexus choroïdes et de la leptoméninge, *Thèse Toulouse*, 1925), de mettre en évidence les défauts de cette méthode :

« Tout drainage prolongé des espaces sous-arachnoïdiens entraîne au niveau du névraxe, un déséquilibre physique d'où résulte un certain état de congestion et d'inflammation aseptique. On en voit la preuve dans les altérations progressives du liquide qui s'écoule par l'aiguille lombaire. Ces mêmes altérations (hyperalbuminose et hypercytose) se retrouvent au plus haut point dans le liquide ventriculaire... Cette « méningo-épendymite à vacuo » apparaît au moment où le liquide normal a été soustrait en majeure partie... le liquide néoformé diffère essentiellement du fluide normal, il apparaît comme une formation pathologique, comme un exsudat artificiellement créé par les conditions expérimentales, et non comme le produit physiologique de l'activité des plexus. On ne peut voir en lui un véritable liquide céphalo-rachidien de remplacement. » Cette constatation est en accord avec la critique physico-chimique que j'ai formulée page 32.

Quoi qu'il en soit, la lenteur de cette production est certainement un argument sérieux en faveur de la très grande lenteur du renouvellement du L. C. R.

SICARD et HAGUENEAU avaient fait, chez l'homme, des constatations analogues; après l'écoulement initial d'une centaine de centimètres cubes de liquide, l'écoulement se stabilise et l'on n'obtient plus que 2 à 3 cc. par heure.

D'après les travaux récents de FLEXNER et WINTERS, le liquide issu journallement des ventricules du chat est de 9 à 16 cc.

On peut donc conclure en disant que la production

du L. C. R. étant très lente, la résorption l'est aussi. Il n'y a pas de grand courant liquidien, mais un très faible courant ventriculo-méningé masqué normalement par les remous dus aux variations de volume cérébral, variations de volume liées à la plus ou moins grande turgescence des vaisseaux.

## PRESSION DU L. C. R.

C'est encore là un des très gros chapitres de la physiologie du L. C. R. groupant un nombre impressionnant de travaux et d'hypothèses bien souvent contradictoires.

Il ne saurait, bien entendu, être question d'entrer ici dans une étude détaillée de ce problème. Je me contenterai, comme dans les paragraphes précédents, d'essayer de donner une vue d'ensemble de la question.

### A. — TOUT D'ABORD, QUELLES SONT LES INDICATIONS FOURNIES PAR LE MANOMÈTRE ?

Les études systématiques récentes ont mis de l'ordre dans les données confuses et souvent contradictoires de ces mesures. CLAUDE et ses collaborateurs, CESTAN, RISER et LABORDE, SOREL, LAMACHE, NICHELOTTI, CASTEX, MARIANO et ONTANEDA entre autres ont bien étudié les pressions aux différents niveaux et dans les différentes positions.

*En décubitus latéral*, la pression au niveau du cul-de-sac lombaire, de la citerne et des ventricules, est à peu près identique. La pression ventriculaire est très souvent un peu plus faible que les deux autres.

On trouve en moyenne des chiffres voisins de 15 pour le cul-de-sac et la citerne et de 7 à 10 dans les ventricules (RISER).

La technique d'AYER permettant de déceler un blocage des espaces sous-arachnoïdiens, est basée sur le fait que, dans les conditions normales, ces trois chiffres sont parallèlement influencés lorsque l'on fait varier la pression par une soustraction de liquide ou par inhalation de nitrite d'amyle (augmentation du volume cérébral).

*En position assise ou debout* la pression ventriculaire est négative ou nulle (CESTAN, RISER et LABORDE, SOREL, etc...), contrairement à l'opinion de WEIGELDT et de nombreux contradicteurs. La pression croît progressivement à mesure que l'on ponctionne plus bas et cela n'a rien qui puisse étonner ! Le cul-de-sac dur, doué d'une certaine élasticité, supporte, en effet, le poids de la colonne de liquide verticale. Quant aux ventricules, constituant en somme la partie supérieure du réservoir clos, ils peuvent évidemment être le lieu d'une dépression : hydrostatique élémentaire ! Ce fait ne peut donc en aucun cas être invoqué contre l'existence d'un courant ventriculo-sous-arachnoïdien.

Dans cette même position on trouve au niveau de la citerne une pression encore très faible : 4 à 6 cm. pour CESTAN et RISER et LABORDE, de — 5 à + 5 cm. pour CASTEX, MARIANO et ONTANEDA.

L'aiguille dorsale indique une pression de 6 à 15 cm. et l'aiguille lombaire de 25 à 40 (RISER). La position de la tête (flexion, déflexion) agit nettement sur la pression et peut amener des variations de l'ordre de 6 cm.

B. — QUELS SONT LES FACTEURS DE LA PRESSION  
DU L. C. R. ?

Pour PFAUNDLER la pression est la résultante de trois facteurs :

- I) L'élasticité des méninges ;
- II) La pression sanguine ;
- III) Le facteur hydrostatique (pression exercée par la colonne liquide sur une surface de base donnée).

Cette étude a été récemment reprise par WEED, FLEXNER et CLARK en une série de travaux étayés par de très nombreuses expériences. Ces auteurs distinguent :

- 1° le facteur méningé ;
- 2° le facteur vasculaire.

Ces facteurs comprenant chacun divers éléments de première importance. C'est ainsi que le premier comprend le coefficient d'élasticité du sac dural et la pression hydrostatique du L. C. R. — Le facteur vasculaire se compose lui aussi d'un élément hydrostatique qui est la circulation du sang et d'un élément vasculaire proprement dit : vaso-dilatation ou vaso-constriction, résultant d'action réflexe ou de phénomène d'élasticité passive de la paroi.

D'après l'opinion des auteurs, ces deux facteurs, méningé et vasculaire, jouissent d'une certaine autonomie.

Ils ont montré qu'entre la soustraction d'une certaine quantité de liquide et la variation de pression qui en résulte, il existe une relation assez constante, variable seulement avec l'âge et les dimensions des

---

animaux étudiés. Cette relation peut s'exprimer par le quotient  $\frac{dV}{dP}$  ou  $dV =$  volume du liquide soustrait et  $dP$  la variation de la pression en cm.

Si  $V$  est le volume total de l'espace subdural, on peut mettre en évidence un coefficient  $E$  d'élasticité du sac dural, coefficient constant chez des animaux de même taille et de même âge :

$$E = V \frac{dV}{dP}$$

Quant au facteur vasculaire, il exerce une action considérable sur les variations de pression du L. C. R.

Nous avons déjà envisagé rapidement cette action à propos du « courant du liquide » (p. 35). Il est bien évident que tous ces remous, contre-courants, dont il a été question, se traduisent manométriquement par des variations de pression. C'est ainsi que l'inspiration abaisse la tension de 2 à 3 cm. (RISER) au niveau de la citerne, tandis que l'expiration l'augmente.

Il existe une légère augmentation de pression synchrone à chaque systole cardiaque. Assez récemment BECKER (1931) a repris cette étude et montré que les « pulsations » du L. C. R. sont la conséquence du pouls cérébral. Au niveau de la colonne lombaire ces pulsations, ou ondes liquides, lui correspondent avec un certain retard.

Contraction musculaire, toux, apnée, augmentent momentanément la tension de quelques centimètres.

Expérimentalement, plusieurs épreuves et, en particulier, la compression des jugulaires (phénomène

de Queckenstedt) entraînent d'importantes modifications de la pression du L. C. R. Cette augmentation de pression que DIXON et HALLIBURTON attribuaient à une hypersécrétion de liquide, est bien plus certainement la conséquence de la turgescence vasculaire (FRAZIER et PEET, BECHT).

Il convient de signaler aussi l'hypothèse de CLAUDE qui fait intervenir un élément réflexe par excitation du sympathique cervical ; cette hypothèse est basée sur de nombreuses expériences de CLAUDE et de ses collaborateurs qui obtiennent une hypertension liquidienne par excitation du système vago-sympathique.

Ce sont :

— l'épreuve de la *compression du Plexus Solaire* chez les sujets à réflexe positif ;

— l'épreuve de la *compression des globes oculaires* chez les sujets vagotoniques à réflexe oculo-cardiaque positif.

Le système végétatif joue certainement un rôle important dans la circulation cérébrale et la production du liquide.

*Existe-t-il une relation constante entre la pression sanguine et la pression liquidienne ?*

On avait cru, un temps, avec PARISOT, BERGMANN, HILL, DURET, qu'il existait un parallélisme étroit entre la pression artérielle et la pression liquidienne. Les travaux de DIXON et HALLIBURTON, BECHT, CLAUDE et ses collaborateurs, LAMACHE, SOREL, RISER, BAUMANN, SHELburne, BLAIN et O'HARE, etc., infirment nettement cette manière de voir, et il semble que l'on soit en mesure d'affirmer aujourd'hui qu'il n'y a pas un parallélisme étroit entre ces deux tensions.

Les observations d'hypertension artérielle chronique avec tension liquidienne normale sont innombrables. SOREL (*Thèse Toulouse*, 1929, p. 69) n'observe un parallélisme que dans les crises d'hypertension paroxystique (colique saturnine, éclampsie puerpérale) ; telles sont également les conclusions de CLAUDE.

Il faut toutefois citer les travaux de DUBAR et LAMACHE (1930) qui, après BAILLIART (1930), confirment l'existence d'un parallélisme très net, mais non mathématique, entre la pression du L. C. R. et celle de l'artère centrale de la rétine.

ANTONI NILLS (1932) montre enfin récemment que la pression liquidienne dépend directement de la pression sanguine dans les capillaires du S. N. C. ; cette pression serait inversement proportionnelle à la pression artérielle périphérique. Il y aurait là encore un exemple de la physiologie spéciale de la circulation dans les centres nerveux, signalée par SOREL. Ce fait serait aussi à rapprocher des observations de STÖHR (1921) qui ne peut mettre en évidence la moindre innervation de ces capillaires.

Beaucoup plus net apparaît le parallélisme entre la pression veineuse et la pression liquidienne.

BECHT, mesurant simultanément les trois pressions, confirme le fait que la pression veineuse est légèrement inférieure (quelques millimètres) à la pression liquidienne. CLAUDE et ses collaborateurs étudient minutieusement les interactions de ces divers facteurs et trouvent souvent un certain parallélisme entre tension veineuse et tension liquidienne. WALTER, rap-

portant les travaux récents de MYERSON et LOMANN (1932), souligne encore ce parallélisme. Il faut cependant remarquer que ces différents travaux ne résolvent pas le problème si complexe et si important des relations qui existent entre les pressions sanguines et liquidiennes. Il y a certainement de nombreux facteurs intermédiaires encore inconnus.

Quant à l'INFLUENCE DES VARIATIONS DU COUPLE PRODUCTION-RÉSORPTION sur la pression du L. C. R., c'est un problème très difficile à étudier. Il a été attaqué, d'une part, du point de vue de la *production* par l'action de diverses substances médicamenteuses sur l'activité des plexus choroïdes et par l'influence des solutions hypotoniques injectées dans le sang, et, d'autre part, du point de vue de la *résorption* par l'injection de solutions hypertoniques intraveineuses.

1) *Action des substances médicamenteuses.* — Cette étude fut entreprise pour la première fois par CAPPELLETTI et par CAVAZZANI. Après avoir mis en place une aiguille sous-occipitale, ils injectèrent sous la peau des animaux des substances liquorigènes (pilocarpine, muscarine, éther) et observèrent l'augmentation de l'écoulement du L. C. R. ; ils notèrent que l'atropine, au contraire, arrête l'écoulement.

Depuis, un très grand nombre de recherches furent entreprises dans cette voie et les résultats des plus contradictoires furent obtenus ; d'autres controverses naquirent à l'occasion de l'interprétation des phénomènes observés : l'augmentation de l'écoulement (ou l'hypertension) est-elle due à une *hypersécrétion de L. C. R.* ou à une *augmentation du volume cérébral* ?

La plupart des substances injectées possèdent en effet une action cardio-vasculaire très nette.

C'est ainsi que pour DIXON et HALLIBURTON, l'atropine, la pilocarpine, le nitrite d'amyle, etc., provoquent une hypersécrétion des plexus choroïdes, tandis que pour BECHT et MATILL, l'augmentation de la pression liquidienne consécutive à l'administration de ces substances est due à l'hypertension sanguine.

Par ailleurs, l'atropine qui, pour CAPPELLETTI, entrave la sécrétion plexuelle, l'excite au contraire pour DIXON et HALLIBURTON et pour MOORE.

La même divergence d'opinion se manifeste pour la pilocarpine : elle augmente la sécrétion choroïdienne d'après DIXON et HALLIBURTON ; elle est sans influence d'après CESTAN, RISER et LABORDE. Pour BECHT et GUNNAR enfin, elle augmente bien la pression liquidienne, mais par le mécanisme de l'hypertension sanguine. Plus récemment HAUG (1932), étudiant l'action d'un grand nombre de substances médicamenteuses sur la pression liquidienne, arriva à la conclusion que les effets de la pilocarpine et de l'atropine ne sont pas nets. L'adrénaline, le nitrite d'amyle, l'histamine augmentent la pression du liquide, sans élever la pression sanguine. La Lobeline, la Décho-line, le gluconate de calcium (sous forme de calcium Sandoz) et le Pituglandol, se montrent sans action.

L'injection d'extraits d'organe a été suivie des mêmes controverses. L'injection d'extrait des plexus a seule donné un certain nombre de résultats concordants d'hypertension liquidienne, hypertension interprétée par les uns (FRAZIER et PEET, DIXON et HALLI-

BURTON, WEED, etc...) comme le résultat d'une hypersécrétion plexuelle et, par les autres (BECHT surtout), comme celui de l'augmentation de la pression veineuse. Mais KRAMER observe chez le chien une hypotension liquidienne à la suite de l'injection d'extrait de plexus humains. L'extrait actif chauffé à 60° perd son activité.

Au cours de travaux récents, LOEPER, PATEL et LEMAIRE (1931) enregistrent graphiquement la pression liquidienne et simultanément la pression carotidienne. Ils étudient l'influence de la sécrétion plexuelle, du volume cérébral et de la pression sanguine intracrânienne sur la pression liquidienne. L'injection d'extrait glyciné de plexus choroïdes serait, d'après eux, sans influence sur la pression du L. C. R.

L'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse produit de la choroïdorrhée selon CUSHING et WEED. Pour BECHT et GUNNAR, CESTAN, RISER et LABORDE, l'action hypertensive liquidienne est due à ce que cet extrait contient de l'adrénaline. L'augmentation de la pression du liquide serait donc le résultat de l'hypertension sanguine.

Mais CUSHING et WEED montrent que l'hypersécrétion (ou hypertension liquidienne) apparaît pendant la phase d'hypotension sanguine précédant l'hypertension. LOEPER, PATEL et LEMAIRE objectèrent à cela que l'hypertension liquidienne se produit d'une manière trop rapide, marquée et passagère, pour être attribuée à une hypersécrétion.

Pour terminer ce rapide et très incomplet coup d'œil sur l'action des médicaments et des extraits

d'organes, je citerai enfin les très intéressantes observations de SOREL (1929) sur l'action de l'adrénaline. Ces travaux ont eu le grand mérite d'élucider un point très important de la physiologie de la circulation du système nerveux central. SOREL, en effet, fut frappé de ce que l'action hypertensive de l'adrénaline sur le L. C. R. ait été interprétée par la plupart des auteurs, par SPINA en particulier, comme due à une hypersécrétion et à une augmentation de volume liquidien, tandis que les physiologistes américains lui refusaient toute l'efficacité comme producteur de liquide. SOREL injecta donc de l'adrénaline dans les veines d'animaux trépanés et observa directement les modifications de la circulation et du volume du cerveau. Il vit ainsi que l'adrénaline, vaso-constricteur énergique, était sans action sur les vaisseaux du cerveau ; ceux-ci, observés à la loupe binoculaire de LEITZ apparaissaient turgescents sous la poussée hypertensive sanguine, et le cerveau lui-même nettement augmenté de volume. Il répéta, en la modifiant, l'expérience de SPINA (voir p. 33), réalisa divers protocoles expérimentaux dont on trouvera le détail dans sa thèse (Toulouse 1929) et acquit la certitude que c'est par le seul *facteur vasculaire* que l'adrénaline augmente la pression du L. C. R. *Il acquit aussi la conviction que la physiologie des vaisseaux du cerveau est nettement différente de celle des vaisseaux périphériques.* En effet, appliquant « in situ » un fragment de glace sur une anse intestinale sortie et en même temps sur la surface encéphalique mise à nu, il observa la coloration nacrée de l'intestin due

à la vaso-constriction des vaisseaux, tandis que les vaisseaux pie-mériens n'étaient pas modifiés. Ceci serait peut-être en accord avec l'hypothèse de REICHARDT suivant laquelle un centre nerveux spécial règle la quantité de sang dans la pie-mère et les plexus choroïdes.

Que conclure de cet ensemble d'observations contradictoires ?

Tout d'abord que l'action des substances médicamenteuses sur la sécrétion plexuelle est très difficile à étudier. L'étude histologique des cellules plexuelles et de leurs figures d'hyperactivité sous l'action des substances liquorigènes (PETTIT et GIRARD, GRYNFELT et EUZIÈRE) est très précise, mais ses résultats sont forcément limités. Les modifications de l'écoulement du L. C. R. par la fistule rachidienne et les modifications simultanées des 3 pressions artérielle, veineuse et liquidienne, ne peuvent que renseigner incomplètement sur l'hypersecretion plexuelle :

L'action cardio-vasculaire de la plupart des drogues utilisées entraîne des modifications du volume cérébral susceptibles de modifier à elles seules, le débit de la fistule (excepté dans le cas où les espaces sous-arachnoïdiens et les ventricules sont vidés de leur contenu, mais alors les conditions normales ne sont pas réalisées, et l'état de « méningo-épendymite à vacuo » qui en résulte, doit troubler les phénomènes physiologiques).

D'autre part, l'étude manométrique simultanée des 3 pressions ne renseigne pas exactement sur la pression qui existe dans les petits vaisseaux et capillaires

du S. N. C., la physiologie de la circulation dans les centres nerveux et ses annexes, jouissant d'une certaine autonomie (REICHARDT, SOREL, ANTONI NILLS, etc...).

II) *Action des solutions anisotoniques en injections intraveineuses.* — En 1919, WEED et Mc KIBBEN remarquèrent que les solutions injectées par voie intraveineuse agissaient différemment sur la pression liquidienne, suivant qu'elles étaient hyper ou hypotoniques : L'injection dans le torrent circulatoire d'une solution de chlorure de sodium de 15 à 30 % entraînait un abaissement notable de la pression du L. C. R., tandis que l'injection d'eau distillée produisait très rapidement une élévation de la pression liquidienne.

WEED et HUGSON montrèrent en 1921 que ces changements durables de la pression du L. C. R. ne dépendent pas de variations analogues de la pression sanguine.

Ces expériences furent confirmées depuis par de nombreux travaux ; mais, comme l'a dit WALTER, il y a certainement encore des facteurs inconnus et c'est ainsi que l'on peut s'expliquer les résultats contradictoires que les recherches de WEED suscitent encore. L'action des injections intraveineuses anisotoniques sur la pression liquidienne est mise actuellement sur le compte de phénomènes osmotiques. Les expériences de LABORDE (thèse Toulouse 1925) sur cette action sont de ce fait justifiables de la critique suivante : comment l'injection de solutions hyper ou hypotoniques pourrait-elle influencer le débit de liquide à

la sixième heure d'un écoulement continu ? Il n'y a plus, à ce moment, de liquide céphalo-rachidien dans les espaces sous-arachnoïdiens. L'aiguille lombaire ne donne plus qu'un liquide hyper-albumineux n'ayant nullement le caractère d'un liquide normal de remplacement. C'est là, vraisemblablement, un liquide de transsudation. J'ai déjà signalé ce fait, voir p. 32 et p. 50. Il ne saurait donc, en aucune façon, se produire des phénomènes osmotiques entre le sang et un liquide céphalo-rachidien qui n'existe plus. Comme, d'autre part, LABORDE n'a observé aucune dilatation cérébrale consécutive à l'injection de solutions hypotoniques, la seule conclusion que l'on puisse tirer de ces expériences négatives est que ce sont très probablement des phénomènes osmotiques qui entraînent les modifications de pression du L. C. R.

Il est à noter, d'ailleurs, que des variations du volume cérébral ne peuvent guère expliquer ces élévations ou abaissements de la tension du liquide étant donné qu'elles se maintiennent assez longtemps.

SOREL signale bien dans sa thèse l'action hypotensive des injections de solutions salines, sans modifications de la pression artérielle. Mais il n'observe pas d'hypertension liquidienne nette après injection intraveineuse de solution hypotonique (eau distillée).

HAUG, au cours de travaux récents (1931-32) ne constate aucune action nette des solutions anisotoni-ques. Les variations de pression liquidienne observées par BARRE et KLEIN sont attribuées par ces auteurs à la *température* de la solution injectée : le froid abaisserait la tension tandis que la chaleur l'augmenterait. Il s'agirait là de réflexes nerveux.

LEY et SPRIDIS (1932) n'admettent pas cette interprétation : Il faut savoir attendre un certain temps et c'est alors qu'apparaissent les modifications de pression signalées par WEED. Il est à noter que cette observation est en accord avec l'hypothèse d'une action osmotique qui n'est évidemment pas immédiate. Les travaux de MILLES et HURWITZ confirment cette manière de voir.

Ces phénomènes furent d'ailleurs utilisés avec succès à des fins *thérapeutiques* par HUGHSON d'abord (1921) qui traitait les céphalalgies relevant de l'hypertension liquidienne par l'injection de NaCl en pilules ; puis, par LERICHE (1921 à 1931) qui traite par l'injection de solution hypotonique (eau distillée) le « Syndrome d'hypotension du L. C. R. » découvert par lui chez des fracturés du crâne et aussi, avec WERTHEIMER, certains cas d'épilepsie brava-jacksonienne.

Plus récemment RIEBELING (1933) préconise l'abaissement thérapeutique de la pression liquidienne dans des cas d'épilepsie ou de paralysie par la soustraction de 60 à 80 cm<sup>3</sup> de L. C. R. et de 200 à 300 cm<sup>3</sup> de sang suivie de l'injection intraveineuse de 60 cm<sup>3</sup> d'une solution de glucose à 40 %.

Les céphalalgies et les troubles de pression consécutifs aux encéphalographies sont amendés en un minimum de temps grâce à l'injection sous-cutanée de 1.000 à 1.200 cm<sup>3</sup> d'une solution physiologique de Na CL.

Il semble donc bien que l'on puisse agir sur la production et la résorption du L. C. R. en modifiant mo-

mentanément la concentration molaire du sang. Ces phénomènes sont, très probablement, sous la dépendance des lois de l'osmose qui exigent l'isotonicité du plasma et du liquide cérébrospinal.

On a enfin cherché à serrer de plus près le problème de la régulation de pression du L. C. R. au moyen de :

C) « *L'épreuve du renouvellement de pression* ». — Cette épreuve consiste à soustraire une certaine quantité de liquide et à étudier les modifications de la tension céphalo-rachidienne ainsi que son retour à la normale.

De très nombreux auteurs (CESTAN, RISER, PÉRÈS, LABORDE et SOREL, CLAUDE et ses collaborateurs, LAMACHE et TARGOWLA, etc., en France, HAUG en Allemagne) se sont adonnés à cette étude.

SOREL, dans sa thèse, rapporta d'une manière très précise les résultats de l'école Toulousaine. La chute de tension est d'abord assez brusque : 1 cm d'eau par cm<sup>3</sup> de liquide prélevé ; puis elle se ralentit. Le prélèvement massif de 10 cm<sup>3</sup> est suivie d'un abaissement tensionnel plus marqué que celui produit par la soustraction lente (cm<sup>3</sup> par cm<sup>3</sup>) du même volume liquidien.

CLAUDE et LAMACHE ont attiré l'attention sur les chutes brutales de pression consécutives au prélèvement de liquide chez les hypertendus. Ainsi s'expliquent beaucoup d'accidents de la fonction lombaire.

Ces faits sont confirmés par SOREL dans des cas d'hypertension marquée, en particulier dans les méningites et les tumeurs encéphaliques.

Plusieurs auteurs ont essayé d'utiliser ces données manométriques (avant et après soustraction de liquide) pour faire la part du facteur « quantité de liquide » dans les hypertensions.

C'est ainsi que les valeurs faibles de la « tension différentielle » de NUNEZ furent interprétées comme liées à une hyperproduction de liquide, tandis que les valeurs élevées laisseraient supposer l'existence d'un facteur hypertensif indépendant du volume liquidien. Chez un sujet normal la soustraction de 5 cm<sup>3</sup> de liquide se traduirait par une tension différentielle de 4,6 ; elle atteindrait 18,8 dans les cas de tumeur et 10 au cours de méningites séreuses.

Le « Quotient rachidien » d'Ayala, s'exprime par la formule :

$$\text{Q.R.} = \frac{\text{Vol. du liquide retiré en cm}^3 \times \text{Tension finale}}{\text{Tension initiale}}$$

Sa valeur varierait de 2,5 à 4,5 dans les cas de tumeur et de 7 à 10 dans les méningites.

Ces données auraient les plus grandes valeurs pratiques si le cerveau n'était pas susceptible de se congestionner passivement avec une très grande rapidité (CLAUDE BERNARD, FRANCK, HALLION, etc.). Comme le fait remarquer SOREL, ces phénomènes peuvent se produire dès qu'on diminue la quantité du L. C. R. Ces variations du volume cérébral constituent une cause d'erreurs importante.

Aussi, à part LEY (1932), les auteurs s'accordent-ils en général à ne pas attribuer une très grande valeur de diagnostic différentiel à ces épreuves.

En plus du facteur volume cérébral, les recherches récentes de WEED, FLEXNER et CLARK montrent clairement qu'il faut aussi tenir compte de l'élasticité du sac dural et des méninges (voir p. 54).

TARGOWLA et LAMACHE (1927), RISER, PÉRÈS et SOREL (*in* thèse SOREL 1929 et *in* le L. C. R. de RISER 1929). HAUG (1932) ont bien étudié le retour de la tension au chiffre normal.

SOREL fait tout d'abord remarquer que toute cause capable d'entraîner une congestion encéphalique (toux, efforts, etc...) accélère beaucoup ce retour. D'où nécessité de l'étudier chez des sujets au repos complet et en position de décubitus latéral.

A la suite de la soustraction de 15 à 20 cm<sup>3</sup> de liquide dans 75 % des cas le retour à la pression initiale se fait en 30 à 85 minutes, assez rapidement au début, plus lentement vers la fin de l'épreuve. La rapidité du retour au chiffre initial est sans rapport avec la valeur plus ou moins élevée de celui-ci.

A côté de ce « renouvellement normal », RISER, PERES et SOREL signalent chez certains sujets (principalement des hébéphrémiques à réaction vago-sympathique nulle, voir p. 56) « un renouvellement lent », tandis que chez d'autres (individus normaux et sujets porteurs de tumeur cérébrale) le chiffre tensionnel initial est dépassé de 5 à 7 cm.

Des faits analogues avaient été bien vus par TARGOWLA et LAMACHE (1927) et ceci encore explique bien des syndromes consécutifs à la rachicentèse.

Les travaux de HAUG (1932) sur le renouvellement de pression donne des chiffres tout à fait compara-

bles à ceux de SOREL. Mais c'est dans l'interprétation des phénomènes qu'apparaît la divergence d'opinion.

Pour l'Ecole Toulousaine, la sécrétion plexuelle étant très lente, le facteur dilatation cérébrale joue certainement un rôle important dans la restauration tensionnelle.

Pour HAUG, l'élasticité des espaces sous-arachnoïdiens joue un rôle, si minime soit-il, mais c'est surtout la régénération du liquide qui rétablit la pression initiale. Cette régénération se ferait en partie par sécrétion, en partie par perméabilité vasculaire. Le liquide néoformé diffère en effet légèrement, par sa composition, du liquide initial, et il faut à peu près 24 heures pour qu'il reprenne sa composition normale.

Cette observation de HAUG est, à mon avis, extrêmement intéressante et son hypothèse parfaitement en accord avec tout ce qui a été dit à propos de la production et de la résorption du L. C. R. dans les paragraphes précédents.

Il me semble aussi que les résultats des travaux de CLAUDE et de ses collaborateurs, de RISER, PERES et SOREL, de HAUG et de WEED, FLEXNER et CLARK se complètent fort bien.

On pourrait donc envisager à l'heure actuelle, que la régulation de la pression liquidienne se fait par le concours des facteurs suivants :

- 1° Elasticité des méninges et du cul-de-sac dural ;
- 2° Variation compensatrice du volume cérébral sous la dépendance probable du système végétatif ;

3° Régénération de liquide par action combinée de la production plexuelle et de la perméabilité des vaisseaux méningés.

#### CONCLUSIONS

De l'ensemble des travaux qui viennent d'être exposés, il semble que l'on puisse actuellement tirer les conclusions suivantes :

1° Dans les plexus choroïdes réside la principale source de liquide ;

2° Avec cette production est normalement couplée, par des phénomènes combinés d'équilibration des pressions hydrostatiques et osmotiques du sang veineux et du L. C. R., une résorption équivalente de ce liquide par la voie veineuse sous-arachnoïdienne ;

3° Il est permis de penser que dans certaines conditions, puisse jouer le mécanisme inverse : le passage de liquide du plasma dans les espaces sous-arachnoïdiens, grâce à la perméabilité des vaisseaux méningés ;

4° Tous ces phénomènes sont normalement très lents. Il existe en effet un courant ventriculo-méningé très lent. Le temps de renouvellement du L. C. R. est difficile à apprécier ; il semble qu'il ne puisse être inférieur à 24 heures ;

5° Il y a lieu de rapprocher la perméabilité vasculaire de la barrière hémoméningée de celle de la barrière hémocéphalique. Il ne semble, par contre, exister aucune relation entre le L. C. R. et le tissu nerveux ;

6° La régulation de la pression liquidienne se fait grâce au concours des facteurs suivants :

- a) Elasticité des méninges et du cul-de-sac dural;
- b) Variations compensatrices du volume cérébral;
- c) Régénération du liquide par action combinée de la production plexuelle et de la perméabilité des vaisseaux méningés.

La question qui se pose alors est la suivante :

Quelle est la Nature du L. C. R. ?

Ce problème va être envisagé au cours du chapitre suivant.



## CHAPITRE III

### NATURE DU L. C. R.

#### SECRETION OU DIALYSAT ?

Le liquide cérébro-spinal fut longtemps considéré comme étant un « transsudat » du plasma sanguin.

A la suite des travaux histologiques cités au début du chapitre précédent, la fonction sécrétoire des plexus s'affirmant chaque jour davantage, une nouvelle hypothèse prit cours : le L. C. R. est le produit de la sécrétion plexuelle. L'augmentation de l'écoulement du liquide par la fistule rachidienne, sous l'action de divers sécrétogogues, sembla fournir un nouvel argument à cette thèse.

Mais, en 1911, MESTREZAT [135], au cours de son remarquable travail inaugural, soutint avec beaucoup d'adresse l'opinion que le liquide cérébrospinal est un dialysat en équilibre osmotique avec le plasma.

Depuis lors, théorie de la sécrétion et théorie de la dialyse eurent chacune de nombreux défenseurs et les travaux récents, dont il sera question plus loin, n'ont pas encore donné la solution définitive du problème de la nature vraie du L. C. R.

Voici en quelques mots les arguments qui peuvent être invoqués en faveur de l'une ou l'autre origine :

## 1° ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'ORIGINE SÉCRÉTOIRE

L'argument morphologique est fourni par la grande surface (de l'ordre du mètre carré) des plexus cho-rôïdes, et par les travaux histologiques déjà cités.

L'argument physiologique réside surtout dans la prédominance des formes d'hypersécrétion des cellules plexuelles à la suite de l'infection de sécréto-gogues (PETTIT et GIRARD, GRYNFELTT et EUZIÈRE, etc., etc.).

Récemment KREBS et ROSENHAGEN [117], évaluant par la méthode de Warburg le métabolisme au niveau des tissus plexuels, ont fourni l'argument énergétique. Ils ont montré, en effet, que les échanges respiratoires dans ces formations excèdent de plus du double ceux qui ont lieu dans la substance corticale, tandis que la fermentation lactique y est un peu plus faible.

Les auteurs tirent de leurs travaux la conclusion que ces organes assument une active fonction sécré-toire.

## 2° ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'ORIGINE DIALYTIQUE

C'est tout d'abord le fait bien connu que le L. C. R. ne contient que des substances existant dans le plasma sanguin.

Un autre argument réside dans l'« isotonicité » du plasma et du liquide cérébro-spinal. Tous deux ont en effet un  $\Delta$  normalement voisin de 0°56 (MESTRE-

ZAT [135], TESCHLER [190], FREMONT-SMITH [77], etc., etc.).

Enfin la composition du liquide obtenu par dialyse *in vitro* ou *in vivo* du sang est tout à fait voisine de celle du L. C. R. (MESTREZAT [136, 137]).

Il existe donc un certain nombre de faits très nets en faveur des deux origines, d'où la divergence d'opinions.

Les travaux de PURJESZ, BELA, DANETZ et HORWATH [155], BORSOOK et WINEGARDEN [14], FLEXNER [68 b.), montrant par diverses voies la similitude du fonctionnement plexuel et rénal, ont renforcé l'hypothèse du travail sécrétoire des plexus choroïdes qui apparaissent de plus en plus comme des « organes séparateurs d'eau ».

Il me semble d'ailleurs que la seule constatation de l'hydrocéphalie interne consécutive à l'isolement des cavités cérébrales est un excellent argument en faveur du travail fourni par les cellules plexuelles.

La pression liquidienne considérable qui prend naissance dans ces conditions, capable chez les sujets jeunes d'actions mécaniques telles que la dilatation énorme des ventricules (capacité d'un litre et plus), l'amincissement des hémisphères cérébraux et la distension de la boîte crânienne, me paraît peu compatible avec l'hypothèse d'une dialyse au niveau de l'épithélium des plexus.

En effet, bien que la pression hydraulique du sang dans les capillaires des formations choroïdes ne soit pas encore connue avec certitude, on peut, d'après FLEXNER, évaluer à 40 cm. d'eau environ la différence

qui existe entre cette dernière et la tension liquidienne intra-vasculaire.

Or, les travaux de STARLING [181] poursuivis par SORENSEN, KROGH [118], GOVAERTS [84], SCHADE et CLAUSSEN [170], HASTINGS et VAN SLYKE montrent que la pression osmotique des protéïdes du plasma est de 38 cm. d'eau environ ; elle contrebalancerait la pression hydraulique du sang dans les capillaires de l'organisme.

Dans le présent essai d'évaluation, donné simplement à titre indicatif, la pression effective dans les vaisseaux plexuels ne serait plus que :  $40 - 38 = 2$  centimètres d'eau, c'est-à-dire à peu près la pression intraventriculaire normale en position verticale.

Nous voici loin des hypertensions notées dans l'hydrocéphalie interne (10 cm. d'eau et plus).

Il faut donc bien admettre un véritable « travail sécrétoire » de la cellule plexuelle.

Mais, d'autre part, les arguments invoqués en faveur d'une dialyse dans le système sang-L. C. R. sont sérieux.

Laissant de côté les théories unicistes qui ne peuvent concilier tous ces faits, comment envisager, à leur lumière, la formation du liquide cérébro-spinal ?

Considérer avec KAFKA [113] que les plexus choroïdes sont des organes sécréteurs au niveau desquels peuvent se produire, dans certaines conditions (irritation mécanique, inflammation, modifications de la composition du sang, etc.), des phénomènes de per-

1. Voir référence n° 115 de l'index bibliographique relatif au chapitre « Physico-Chimie ».

méabilité ? C'est admettre que l'accroissement physiologique du taux des chlorures ou du sucre dans le L. C. R. de sujets ingérant de fortes quantités de ces substances, est dû à des phénomènes intercurrents de perméabilité, alors que le liquide normal est le produit de la sécrétion des plexus.

Cette solution est évidemment assez confuse et, comme le dit WALTER [201], on ne voit pas très bien où finit la sécrétion et où commence la perméabilité !

MESTREZAT [135], par ailleurs, a formulé la critique suivante au sujet de la théorie sécrétoire : La composition chimique trouvée au L. C. R. normal s'oppose d'une façon absolue à l'hypothèse d'une sécrétion, car *travail sécrétoire* implique un certain remaniement des substances offertes aux cellules par le plasma sanguin ; c'est la synthèse de composés spéciaux, l'accumulation de quelques autres, etc...

Inversement, il paraît donc peu admissible que le produit de l'activité des cellules plexuelles soit justement un liquide présentant les caractères d'un dialysat du plasma.

On est donc conduit, me semble-t-il, à formuler l'hypothèse suivante qui concilierait assez bien les divers faits observés :

**Les plexus choroïdes sécrètent un liquide de composition x qui, par les phénomènes de perméabilité vasculaire dans le territoire des espaces sous-arachnoïdiens surtout, se met en équilibre osmotique avec le plasma sanguin.**

Dans des travaux ultérieurs j'essaierai de vérifier cette conception, sans d'ailleurs m'illusionner sur les

difficultés expérimentales. Voici, pour l'instant, les considérations qui peuvent être invoquées en faveur de ce mode de formation :

1° Le produit de la sécrétion plexuelle est loin d'être connu avec certitude. Mais il est un fait extrêmement intéressant à noter : les dosages effectués sur le liquide ventriculaire, le liquide du confluent cérébro-bulbaire et le liquide lombaire, montrent quelques différences de composition.

Les résultats concordants de CESTAN, RISER et LABORDE [26], WEIGELDT [212], AYER et SOLOMON [6], RISER, RISER et MÉRIEL [167] montrent que le liquide ventriculaire contient en moyenne 0 gr. 10 d'albumine par litre, tandis que celui de la citerne et du cul-de-sac en contient de 0 gr. 25 à 0 gr. 30 par litre.

Le chlorure de sodium aurait une concentration sensiblement égale aux différents niveaux, ce qui est confirmé par FREMONT-SMITH (1931). Le taux du glucose ventriculaire serait souvent un peu plus élevé que celui des espaces sous-arachnoïdiens lombaires. AYER et SOLOMON citent les chiffres de 0 gr. 80 par litre dans les ventricules et 0 gr. 60 par litre dans le cul-de-sac. En 1932, ROY [169] trouve des chiffres analogues. Quant à HAUG (1933) [100] il considère que presque tous les constituants du L. C. R. sont plus concentrés dans sa portion inférieure.

Deux méthodes ont été utilisées dans ces études.

La première consiste à recueillir des échantillons successifs au cours de la même ponction lombaire. Les premiers centimètres cubes correspondent au liquide du cul-de-sac dural ; on laisse écouler 15 cc. et

l'échantillon prélevé alors correspond à la région dorsale haute ; 10 à 20 cc. ayant encore été soustraits, c'est au liquide de la fosse cérébello-bulbaire que l'on a affaire. En laissant encore le liquide s'écouler (60 cc. environ) les derniers centimètres cubes correspondent au contenu ventriculaire.

Cette méthode est loin d'être parfaite : elle implique une soustraction massive de L. C. R., en général mal supportée. En outre, si les premiers échantillons correspondent à peu près au liquide existant dans le cul-de-sac et la colonne dorsale, les échantillons suivants sont certainement un mélange des liquides contenus dans la citerne, les espaces sous-arachnoïdiens craniaux et les ventricules.

Il vaut donc mieux utiliser la seconde : les ponctions étagées, qui sont un mode d'exploration autrement précis, à condition de ne retirer que le volume de liquide strictement nécessaire aux dosages. La soustraction de liquide entraîne, en effet, un appel des régions voisines.

C'est ainsi que dans le cas de la ponction ventriculaire, indépendamment du traumatisme et des perturbations dans le courant et la composition du liquide qui peuvent en résulter, la capacité de ces cavités étant faible (quelques centimètres cubes seulement à l'état normal), on ne peut être certain que le liquide retiré soit uniquement du liquide ventriculaire.

Or, ce liquide, qui n'est évidemment pas le produit pur des plexus choroïdes, présente déjà des différences de composition assez nettes avec celui des espaces sous-arachnoïdiens ; il est donc possible que

l'épithélium plexuel sécrète un liquide sensiblement différent du L. C. R. sous-arachnoïdien.

2° Il a été question, jusqu'ici, des plexus choroïdes. Ils constituent en effet, pour le plus grand nombre des auteurs, la principale, sinon la seule, source de liquide, et, c'est dans l'épithélium plexuel surtout, que les partisans de l'origine dialytique ont voulu voir la membrane semi-perméable.

MESTREZAT qui, l'un des premiers, avait émis cette opinion, a élargi par la suite son point de vue à tous les capillaires tant plexuels que pie-mériens. Cette manière de voir, qui n'est pas admise par tous les physiologistes, est certainement plus conforme à la réalité.

Partagée par CESTAN, RISER et LABORDE, SPATZ, WALTER, etc., cette conception d'une « *perméabilité vasculaire* » est en accord avec la physiologie des petits vaisseaux (capillaires surtout, artérioles, veinules), et aussi avec les observations et expériences suivantes : L'augmentation physiologique ou pathologique du taux du sucre, des chlorures de l'urée, expérimentale du bromure ou du salicylate de soude, dans le sang, est suivie d'une élévation de la concentration de ces substances dans le liquide sous-arachnoïdien dans des cas d'isolement ventriculaire.

CESTAN, RISER et LABORDE montrent en effet, au cours d'un article paru dans la *Presse Médicale* du 7 octobre 1925 (« La perméabilité méningée n'est qu'un des modes de la perméabilité vasculaire ») que l'injection d'une solution d'urée dans le torrent circulatoire entraîne *en quelques minutes* une élévation

notable du taux de l'urée liquidienne et cela dans les divers échantillons prélevés simultanément par ponction étagée (lombaire et sous-occipitale). Souvent même le liquide lombaire en contenait un peu plus que le liquide de la citerne qui, pourtant, est en communication directe avec le contenu des ventricules.

Mêmes résultats avec des injections de salicylate.

Le courant du L. C. R. étant très lent, les chiens en expérience étant maintenus dans une immobilité parfaite grâce à une anesthésie au somnifène ou à la morphine, ces dosages étaient déjà en accord avec l'hypothèse d'une perméabilité vasculaire sur toute la hauteur des méninges et non d'une perméabilité localisée dans le seul territoire des plexus choroïdes. Pour parer à toutes critiques, CESTAN, RISER et LABORDE utilisèrent alors le dispositif expérimental suivant : ligature de la moelle dorsale et de ses enveloppes réalisant un cul-de-sac dorso-lombaire parfaitement isolé des ventricules, mais ce, sans traumatisme nerveux ni vasculaire. L'opération conduite avec le maximum de soins est menée à bien en 20 minutes environ. Ils injectent alors dans une veine de l'animal 100 à 150 cc. d'une solution d'urée (1 gr. par kg. d'animal) dans du sérum physiologique ; 15 à 20 minutes après, ponction lombaire et sous-occipitale donnant deux échantillons de liquide. Ces prises sont répétées 20 à 25 minutes après.

Soumis à l'analyse ces échantillons montrèrent que : « La quantité d'urée du liquide rachidien situé sous la ligature est égale ou même parfois légèrement supérieure à celle que renferme le liquide de la por-

tion haute au-dessus de la ligature et en communication directe avec les ventricules et les plexus choroïdes. »

Ex. (expérience 35, thèse LABORDE) : Chien de 16 kgs, ligature serrée des espaces sous-arachnoïdiens entourant la moelle au niveau de D5. Azotémie 0 gr. 20 après cette intervention. Injection de 16 gr. d'urée dans 150 cc. de sérum physiologique en 2 minutes. 20 minutes après on pratique la double ponction. Le liquide du cul-de-sac dorso-lombaire contient 0 gr. 80 d'urée par litre, tandis que le liquide de la citerne n'en contient que 0 gr. 40. Une heure après, deux nouvelles ponctions montrent que le taux de l'urée a atteint 1 gr. par litre sous la ligature et 0 gr. 80 dans la fosse cérébello-médullaire au-dessus de la ligature. L'azotémie était à ce moment de 1 gr. 20. Tous les échantillons recueillis *étaient limpides* et ne renfermaient *ni sang, ni albumine en excès*; la *cytologie était normale*.

Ces expériences répétées avec le salicylate donnèrent toujours des résultats concordants. Elles sont parfaitement probantes. *La perméabilité vasculaire se fait à tous les niveaux des méninges*. L'albuminose et la cytologie étant normales, on ne peut, en aucun cas, attribuer à une « transsudation » des éléments du plasma dans le cul-de-sac, l'élévation du taux de l'urée ou du salicylate de son contenu. D'ailleurs, ces expériences sont menées trop rapidement pour que puisse s'installer une réaction méningée.

Les expériences de RISER et MÉRIEL relatées dans la *Presse Médicale* de novembre 1927 confirment en-

tièrement les résultats précédents. C'est au glucose, cette fois, que les auteurs se sont adressés. Bien que cette substance ait été trouvée dans le liquide ventriculaire à un taux de concentration souvent supérieur à celui qui existe dans le liquide sous-arachnoïdien, l'épithélium plexuel n'est pas seul perméable au glucose. Bien mieux, RISER et MÉRIEL ont montré que dans la plupart des cas l'enrichissement en sucre était plus marqué au-dessous de la ligature. Reprenant alors l'étude de la répartition du glucose aux différents niveaux à l'aide de ponctions étagées chez des sujets normaux, ils le trouvèrent dans de nombreux cas légèrement moins concentré dans le liquide ventriculaire que dans le liquide sous-arachnoïdien.

Pour établir sur des bases expérimentales plus solides encore leur opinion d'une perméabilité vasculaire à tous les niveaux et parer aux critiques que n'ont pas manqué de susciter l'isolement du cul-de-sac dorso-lombaire (transsudation), ces auteurs, tablant sur la lenteur du courant ventriculo-méningé, ont utilisé le protocole suivant :

Un sujet normal, endormi par une injection intra-veineuse de somnifène, est placé en position de décubitus latéral. Mise en place d'une aiguille lombaire à 10 heures. Soustraction de 6 cc. de liquide. On ajuste le manomètre de Claude et à 10 h. 20 retour de la tension à la normale. A ce moment, ponction ventriculaire et remplacement de 5 cc. de liquide par une solution de P. S. P. dans du sérum (pour diminuer la vitesse de diffusion du colorant), l'aiguille lombaire restant en place. Injection intra-veineuse

d'une solution de glucose (30 gr. dans 50 cc. d'eau). 30 minutes après on fait un double prélèvement de liquide ventriculaire et rachidien. Les 8 premiers cc. de ce dernier ne renferment pas trace de colorant, qui n'apparaît que dans les 10 cc. suivants. Ces premiers centimètres cubes de liquide lombaire sont seuls conservés. Le dosage du glucose dans ces divers échantillons a donné les résultats suivants :

TABLEAU II

| AVANT L'INJECTION   |          | APRÈS L'INJECTION   |          |
|---------------------|----------|---------------------|----------|
| Glycémie .....      | 1 gr. 25 | Glycémie .....      | 1 gr. 90 |
| Liq. spinal .....   | 0 gr. 70 | Liq. spinal .....   | 0 gr. 90 |
| Liq. ventriculaire. | 0 gr. 70 | Liq. ventriculaire. | 0 gr. 85 |

RISER et MÉRIEL concluent : « Dans cette observation il est incontestable que les premiers centimètres cubes de liquide lombaire de la deuxième prise (30 minutes après l'injection de glucose) ne provenaient pas des ventricules, n'avaient pas été en contact avec les plexus, puisqu'ils ne renfermaient pas de colorant. Or ce liquide s'était considérablement enrichi en glucose et ce sucre ne pouvait pas provenir des filtres choroïdiens ; il avait, en un mot, une origine extra-plexuelle, il provenait évidemment d'une dialyse au niveau de l'endothélium des seuls vaisseaux spino-méningés. Bien entendu, le passage du glucose s'est fait aussi au niveau des ventricules, du sang vers le liquide qui les remplit ; mais ce passage n'a pas été particulièrement abondant. On a l'impression que l'épithélium plexuel n'a pas joué un rôle bien actif, que le passage du sucre dans le li-

quide spinal et ventriculaire a été réglé par une même loi de perméabilité vasculaire. »

L'ensemble de ces travaux montre bien que les échanges dialytiques entre le plasma sanguin et le L. C. R. se font à tous les niveaux du névraxe, on pourrait même dire *surtout au niveau des espaces sous-arachnoïdiens*, ce qui est parfaitement en accord avec mon hypothèse.

Je me limiterai dans le présent travail à l'étude du *facteur perméabilité* en espérant pouvoir, par la suite, la compléter et poursuivre l'étude du *facteur sécrétion*.



## CHAPITRE IV

### ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DES ECHANGES ENTRE LE PLASMA ET LE L. C. R.

La « perméabilité méningée » est un fait indéniable, nous venons de le voir sous une forme très résumée. D'autres preuves physio-pathologiques en seront d'ailleurs données plus loin.

Mais cette perméabilité n'est pas un phénomène simple. En effet, si l'équilibre osmotique du système sang-L. C. R. est pratiquement réalisé, il existe néanmoins une frappante inégalité de répartition des divers ions ou molécules diffusibles.

A quelle loi obéissent ces échanges ?

Pour MESTREZAT (*Thèse*, p. 177), le L. C. R. est « l'image fidèle de la partie dialysable du plasma sanguin » ; tout ce qui peut dialyser passe. Cet auteur, établissant la formule analytique du L. C. R. normal et la comparant à celle du sang, vit que, d'une part, certaines substances, telles que les albumines, les graisses, les acides gras, les éthérolipides, etc., sont retenues dans le plasma, alors que, d'autre part, les cristoïdes tels que le sucre, l'urée, les chlorures, les carbonates, etc., passent dans le liquide

où ils se trouvent à un taux de concentration plus faible, exception faite des chlorures.

Il interpréta ces phénomènes en admettant qu'il se produit une « filtration élective » ou « dialyse » du plasma à travers une membrane semi-perméable : l'épithélium plexuel.

Quant à l'inégale répartition des divers constituants communs à ces deux humeurs, elle serait due à ce que certains, comme le glucose, se trouvent dans le sang en partie à l'état combiné et que seule une fraction libre est dialysable.

Dès lors, l'anomalie présentée par le cas des chlorures (7 gr. 3 en moyenne dans le L. C. R. contre 6 gr. dans le sang) est facilement explicable : la concentration dans le liquide de cette substance, entièrement diffusible, est un phénomène « compensateur » conditionné par les lois de l'osmose qui exigent l'isotonie de deux liquides séparés par une membrane.

Explication simple, claire et logique. Malheureusement les travaux ultérieurs mettant en œuvre la dialyse du sang *in vitro* et *in vivo* montrèrent que les principaux constituants du L. C. R. se trouvent dans le sang à l'état libre et entièrement dialysable, le sucre par exemple.

Si donc il est admissible que le taux élevé des chlorures dans le L. C. R. soit une compensation osmotique à l'absence des substances non dialysables du plasma, l'interprétation de l'inégale répartition des divers constituants diffusibles n'est plus valable.

On ne peut expliquer ces phénomènes par les simples lois de la dialyse et de l'osmose. Et c'est ainsi

que MESTREZAT [87] en arriva à admettre que les équilibres sang-L. C. R. étaient du type de ceux étudiés par DONNAN.

Il tenta, avec P. Girard [44], d'approfondir la dynamique des phénomènes de membrane en s'attaquant, expérimentalement, au problème de l'osmose électrique.

Mais c'est en Amérique surtout que fut étudiée, à partir des formules thermodynamiques de DONNAN, la distribution des différents ions diffusibles entre le plasma et les hématies, d'une part, entre le plasma et les humeurs qui en dérivent, d'autre part.

## 1. — EQUILIBRES DE DONNAN

Il a été si souvent question de ces équilibres au cours des 15 dernières années que je crois inutile de m'étendre trop longuement sur ce sujet.

Je me bornerai à esquisser rapidement le raisonnement thermodynamique qui est à la base de tous ces calculs théoriques, et à relever, dans l'article original, quelques considérations de l'auteur, qui ne sont pas dépourvues d'intérêt.

En 1911, le physico-chimiste anglais F. G. DONNAN [32] publia dans le *Zeitschrift für Electrochemie* une étude sur le cas suivant :

Deux solutions sont séparées par une membrane.

Toutes deux contiennent une certaine proportion d'un sel facilement diffusible, par exemple NaCl, mais l'une des solutions (1), contient en outre un sel de soude NaR, R étant un ion trop complexe pour traverser la membrane (il en est naturellement de même pour la molécule non dissociée NaR).

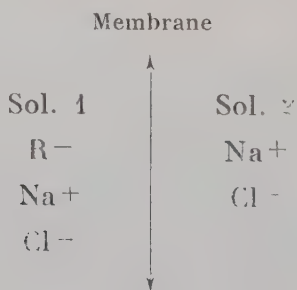


Fig. 1

Il se produit entre (1) et (2) des échanges d'ions diffusibles  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  et la théorie montre qu'à l'équilibre la concentration en  $\text{NaCl}$  ne doit pas être la même dans les deux solutions.

Supposons, en effet, qu'à l'origine il y ait plus de  $\text{NaCl}$  en (1) qu'en (2). Un certain nombre de molécules de ce sel vont passer de (1) en (2), tandis que l'énergie libre du système diminue, et cela jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint. A ce moment, toute transformation isotherme, réversible et à volume constant du système, doit, d'après les lois de la thermodynamique, laisser invariable l'énergie libre, c'est-à-dire que le travail contre les forces extérieures, au cours de la transformation, doit être nul.

Le travail fourni par le passage de  $dn$  molécule de  $\text{NaCl}$  de (1) à (2) par voie isotherme et réversible est donc égal à 0.

Ce travail a pour expression la somme des travaux fournis par les deux ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  :

$$dT = dn RT \text{Log}^* \frac{[\text{Na}^+]_1}{[\text{Na}^+]_2} + dn RT \text{Log}^* \frac{[\text{Cl}^-]_1}{[\text{Cl}^-]_2} = 0$$

Ces expressions, où les crochets représentent les concentrations moléculaires des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  en (2) et en (1), sont l'extension, par Van t'Hoff, des lois des gaz aux corps dissous<sup>1</sup>. Elles ne sont donc valables que dans le cas de solutions étendues idéales.

(1) La pression osmotique d'une solution contenant  $c$  gr. p. 1.000 d'une substance, à la température absolue  $T$ , est donnée par la loi de Pfeiffer :  $\omega = a T^c$ , où «  $a$  » est une constante. Introduisons la concentration moléculaire «  $n$  » :  $\omega = a' T \frac{c}{M} = a' T n$ . Van

L'équation ci-dessus peut être écrite sous la forme :

$$dn \text{ RT Log}^e \left( \frac{[\text{Na}^+]_1}{[\text{Na}^+]_2} \times \frac{[\text{Cl}^-]_1}{[\text{Cl}^-]_2} \right) = 0$$

Pour que cette égalité soit satisfaite, il faut que la quantité dont on prend le logarithme soit égale à l'unité, d'où :

[1]

$$[\text{Na}^+]_1 \cdot [\text{Cl}^-]_1 = [\text{Na}^+]_2 \cdot [\text{Cl}^-]_2$$

t'Hoff, remplaçant la concentration moléculaire par  $\frac{1}{v}$ , ou  $v$  est le volume de solution offert à la dissémination d'une mol. gr.

arrive à l'expression :  $\omega = a' T \frac{1}{v}$  qui envisagée sous la forme

$\omega v = c^{\text{te}}$  est analogue à la loi de Mariotte pour les gaz parfaits  $p v = c^{\text{te}}$ , et sous la forme  $\omega v = a' T$  à la loi de Gay-Lussac pour les gaz :  $p v = R T$ , où  $R$  est la constante des gaz parfaits. Dans le cas des solutions, Van t'Hoff et Morse montrent expérimentalement que  $a' = R = 0,082$ . L'analogie est donc très grande. On pourra, en particulier, assimiler le travail fourni par le passage de  $dn$  ion gr. de  $\text{Cl}^-$  d'une sol. (1) où se trouve à la concentration  $[\text{Cl}^-]_1$ , dans une sol. (2) où sa concentration est  $[\text{Cl}^-]_2$ , au travail

fourni par  $dn$  molécule gr. d'un gaz passant, de l'état  $p_1, v_1$ , à l'état  $p_2, v_2$ . Ce travail élémentaire a pour expression :  $d T = p d v$  (Mariotte). Mais comme la loi de Gay-Lussac nous donne  $p v = R T$

on peut écrire :  $d T = \frac{R T}{v} d v$ . Le travail fourni par la transformation nous est donné par la somme de tous les travaux élémentaires de  $v_1$  à  $v_2$  :

$$T = R T \int_{v_1}^{v_2} \frac{d v}{v} = R T \text{ Log}^e \frac{v_2}{v_1}$$

Dans le cas des solutions «  $v$  » devient le volume offert à la dissémination d'une mol. gr. de corps dissous et comme  $v = \frac{1}{n}$ ,  $n$  étant la concentration moléculaire, l'expression cherchée est :

$$T = R T \text{ Log}^e \frac{\frac{1}{n_1}}{\frac{1}{n_2}}, \text{ d'où : } d T = dn R T \text{ Log}^e \frac{[\text{Cl}^-]_1}{[\text{Cl}^-]_2}$$

dans le cas des  $dn$  ions  $\text{Cl}^-$  envisagé.

« Pour que l'équilibre thermodynamique existe entre les deux solutions, il faut que le produit des concentrations des ions diffusibles  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  ait la même valeur de part et d'autre de la membrane ». *C'est la formule de l'équilibre de DONNAN.*

Les chlorures sont inégalement répartis entre les solutions (1) et (2). En effet, dans la solution (1) il y a, à la fois,  $\text{NaR}$  et  $\text{NaCl}$ . Il s'en suit évidemment que :

$$[\text{Na}^+]_1 > [\text{Cl}^-]_1$$

Comme, d'autre part, il n'y a dans la solution (2) que  $\text{NaCl}$ , c'est-à-dire une égale concentration moléculaire des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$ , on peut écrire l'équation [1] sous la forme :

$$[\text{Cl}^-]_2^2 = [\text{Na}^+]_1 [\text{Cl}^-]_1$$

qui exige l'inégalité suivante :

$$[\text{Cl}^-]_2 > [\text{Cl}^-]_1$$

On voit donc que, dans le cas de solutions idéales étendues où la dissociation ionique est totale, la concentration moléculaire du  $\text{NaCl}$  sera plus élevée dans la solution (2) que dans la solution (1) qui contient le gros ion non diffusible.

Il résulte, de plus, du raisonnement précédent, que l'inégalité de cette répartition, en faveur de la solution (2), sera d'autant plus marquée qu'il y aura davantage de molécules ionisées  $\text{Na}^+\text{R}^-$  dans la solution (1). En effet, plus  $[\text{Na}^+]_1$  est grand, plus  $[\text{Cl}^-]_1$  est petit par rapport à  $[\text{Cl}^-]_2$ .

Il est à peine besoin d'indiquer que le calcul thermodynamique qui vient d'être effectué dans le cas simplifié où l'on envisage l'équilibre entre deux solutions ne contenant que les deux ions diffusibles  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$ , peut être facilement généralisé au cas où les solutions contiennent autant d'ions diffusibles qu'on le veut, y compris les ions  $\text{H}^+$  et  $\text{OH}^-$  qui s'y trouvent toujours. Quels que soient les ions considérés, à condition qu'ils soient de signe contraire, le produit de leur concentration moléculaire dans la solution (1) est égal au produit de leur concentration moléculaire dans la solution (2).

Si  $a_1, b_1, c_1$ , etc., sont les concentrations moléculaires des ions positifs  $\text{A}^+, \text{B}^+, \text{C}^+$ , etc. en (1), et  $a_2, b_2, c_2$ , etc., leur concentration en (2) ; si  $l_1, m_1, n_1$ , etc., sont les concentrations des ions négatifs  $\text{L}^-, \text{M}^-, \text{N}^-$ , etc., dans (1), et  $l_2, m_2, n_2$ , etc., leur concentration en (2), on peut écrire toutes les combinaisons suivantes :

$$a_1 l_1 = a_2 l_2 ;$$

$$a_1 m_1 = a_2 m_2 ;$$

$$a_1 n_1 = a_2 n_2, \text{ etc...}$$

$$b_1 l_1 = b_2 l_2 ;$$

$$b_1 m_1 = b_2 m_2 ;$$

$$b_1 n_1 = b_2 n_2, \text{ etc., etc...}$$

D'où il résulte que :

|                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\frac{a_1}{a_2} = \frac{b_1}{b_2} = \frac{c_1}{c_2} = \dots = \frac{l_2}{l_1} = \frac{m_2}{m_1} = \frac{n_2}{n_1} = \dots = r$ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Notons dès à présent que « r », valeur commune à tous ces rapports, est encore égal à :

$$r = \frac{a_1 + b_1 + c_1 + \dots}{a_2 + b_2 + c_2 + \dots} \text{ c. a. d. } \frac{\Sigma \text{ des concentr. mol. des cations en (1)}}{\Sigma \text{ des concentr. mol. des cations en (2)}}$$

$$r = \frac{l_2 + m_2 + n_2 + \dots}{l_1 + m_1 + n_1 + \dots} \text{ c. a. d. } \frac{\Sigma \text{ des concentr. mol. des anions en (2)}}{\Sigma \text{ des concentr. mol. des anions en (1)}}$$

Il est bien entendu que ces formules s'appliquent aux ions positifs ou négatifs monovalents. Dans le cas d'ions bivalents  $F^{++}$  ou  $P^{-}$ , on a :

$$r = \frac{\sqrt{f_1}}{\sqrt{f_2}} = \frac{\sqrt{p_2}}{\sqrt{p_1}}$$

D'autre part, les non électrolytes tels que le glucose, l'urée, etc., ne sont pas influencés dans leur distribution, de sorte qu'à l'équilibre ils sont également répartis entre (1) et (2).

\*  
\*\*

L'asymétrie de la distribution des électrolytes, de part et d'autre de la membrane, entraîne plusieurs conséquences du plus grand intérêt : modification de la pression osmotique, différence de potentiel de membrane, etc. ; le lecteur désireux d'approfondir cette étude s'adressera avec fruit à l'excellent travail de DUBOULOZ (*Thèse Lyon*, 1929 [33]).

\*  
\* \*

Voilà, très schématiquement, ce que sont les équilibres de DONNAN. Cet auteur ne manqua pas de signaler l'intérêt que sa loi pouvait présenter non seulement pour l'étude théorique de la dialyse et des colloïdes, mais encore en physiologie cellulaire et générale. De ce point de vue peuvent, en effet, être étudiés les équilibres qui se produisent soit entre le plasma et le liquide interstitiel, soit entre les globules rouges et le plasma, soit entre le plasma et les liquides qui en dérivent : liquide d'œdème, liquide d'ascite (en dehors des cas d'infection), liquide synovial, humeur aqueuse et L. C. R. Dans ces différents cas ce sont les *albumines* qui jouent le rôle de gros ion non diffusible.

Mais DONNAN considérait son étude comme un travail préliminaire envisageant des cas « idéalement simples » et mit, déjà, les physiologistes en garde contre une application directe de ces données à la physiologie : « Dans des cas analogues, c'est-à-dire en présence d'albumines acides à l'état de sels alcalins... les répartitions ne sont pas aussi simples que celles envisagées plus haut dans notre théorie, cela *à cause de la nature colloïdale* de ces substances [non diffusibles]. »

A cela il faut ajouter que, par leur concentration, les humeurs biologiques s'écartent des solutions « idéales » obéissant aux simples lois des gaz parfaits. Le calcul de l'équilibre théorique devrait donc, dans de pareils cas, se compliquer de la substitution à la loi de VANT'HOF de formules analogues à celles

de VAN DER WAALS pour les gaz non parfaits et des « coefficients d'activités » aux concentrations.

Dans un domaine différent ces corrections furent apportées aux lois de DONNAN par ADAIR pour le calcul du poids moléculaire des protéides par la méthode osmotique (Voir conférence de Mme ROCHE, in *Bull. Soc. chim. biol.*, 1935, 17, p. 704).

On peut faire encore d'autres réserves, beaucoup plus importantes, quant au domaine d'application des équilibres de DONNAN. Elles seront rapportées plus loin.

\*  
\* \*

Cette théorie a, cependant, pris un développement considérable. Introduite par PROCTER et WILSON et par LÖEB, dans l'étude des colloïdes, c'est surtout VAN SLYKE et ses collaborateurs qui la généralisèrent en biologie pour l'étude physico-chimique des équilibres de membrane.

VAN SLYKE, WU et MC LEAN [114] ont en effet donné, en 1923, une formule permettant le calcul du rapport théorique de distribution des ions diffusibles entre le plasma et un liquide moins albumineux qui en dérive, calcul basé sur le « *base binding power* » des protéides, c'est-à-dire sur l'équivalent d'alcali neutralisé par ces protéides.

Dans le cas du L. C. R., qui contient une quantité négligeable d'albumines (0 gr. 25 0/00 en moyenne, contre 75 gr. 0/00 dans le plasma), cette formule dérive comme suit des équations de DONNAN :

On sait que dans le cas schématisé par la figure ci-dessous (fig. 2), on peut écrire, à l'équilibre :

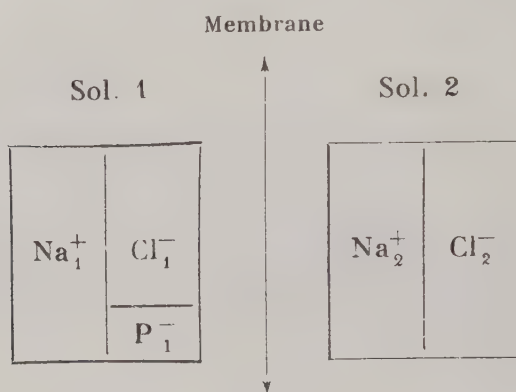


Fig. 2

$$[\text{Na}^+]_2 \cdot [\text{Cl}^-]_2 = [\text{Na}^+]_1 \cdot [\text{Cl}^-]_1$$

ou encore :

$$(1) \quad \frac{[\text{Cl}^-]_2}{[\text{Cl}^-]_1} = \frac{[\text{Na}^+]_1}{[\text{Na}^+]_2} = r$$

D'autre part, l'on a évidemment :

$$[\text{Na}^+]_1 = [\text{Cl}^-]_1 + [\text{P}^-]_1$$

$[\text{P}^-]_1$  étant l'équivalent d'alcali lié aux protéides,

$$\text{et : } [\text{Na}^+]_2 = [\text{Cl}^-]_2$$

En remplaçant dans (1)  $[\text{Na}^+]_1$  et  $[\text{Na}^+]_2$  par leurs valeurs, il vient :

$$\frac{[\text{Cl}^-]_2}{[\text{Cl}^-]_1} = \frac{[\text{Cl}^-]_1 + [\text{P}^-]_1}{[\text{Cl}^-]_2};$$

d'où :

$$(2) \quad [\text{Cl}^-]_2 = \sqrt{[\text{Cl}^-]_1 ([\text{Cl}^-]_1 + [\text{P}^-]_1)}$$

En substituant cette valeur à  $[\text{Cl}^-]_2$  dans :

$$r = \frac{[\text{Cl}^-]_2}{[\text{Cl}^-]_1}$$

on obtient :

$$(3) \quad r = \frac{\sqrt{[\text{Cl}^-]_1([\text{Cl}^-]_1 + [\text{P}^-]_1)}}{[\text{Cl}^-]_1} = \sqrt{\frac{[\text{Cl}^-]_1 + [\text{P}^-]_1}{[\text{Cl}^-]_1}}$$

Tel est donc, dans le cas des deux ions diffusibles  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$ , la valeur du rapport de distribution théorique en fonction de la concentration moléculaire en  $\text{Cl}^-$  et en  $\text{P}^-$  du milieu (1) contenant le gros ion non diffusible.

Dans le cas général où il y a un grand nombre d'ions diffusibles, on a vu que :

$$r = \frac{[\text{Cl}^-]_2}{[\text{Cl}^-]_1} = \frac{\Sigma [\text{anions monovalents}] \text{ en } 2}{\Sigma [\text{anions monovalents}] \text{ en } 1} \quad \text{soit} \quad \frac{[\text{A}^-]_2}{[\text{A}^-]_1}$$

d'où :

$$r = \sqrt{\frac{[\text{A}^-]_1 + [\text{P}^-]_1}{[\text{A}^-]_1}}$$

C'est là l'équation de VAN SLYKE, WU et MC LEAN applicable au calcul de l'équilibre théorique du système sang-L. C. R. (ou du système sang-transsudat dépourvu pratiquement de protéides).

$[\text{A}^-]$  et  $[\text{P}^-]$  sont fournis par l'analyse

Plasma

Plasma

VAN SLYKE indique les valeurs moyennes suivantes

$$\begin{aligned} \frac{[A^-]_{\text{Plasma}}}{[P^-]_{\text{Plasma}}} &= 150 \text{ milli-molécules.} \\ &= 12 \text{ milli-équivalents.} \end{aligned}$$

Ce qui donne pour  $r$  des valeurs de l'ordre de :

$$r = \sqrt{\frac{150 + 12}{150}} = 1,04$$

*Il est bien entendu que c'est la valeur du rapport*  
L. C. R.  
*des concentrations moléculaires des anions*  
Plasma  
*qui égale 1,04.*

*Dans le cas des cations, le rapport :*

$$\frac{\text{L. C. R.}}{\text{Plasma}} = \frac{1}{r} = 0,96$$

En d'autres termes, si l'on envisage par exemple la distribution des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  entre le L. C. R. et le plasma on devrait avoir théoriquement :

$$\frac{[\text{Na}^+]_{\text{L. C. R.}}}{[\text{Na}^+]_{\text{Plasma}}} = 0,96 \quad \frac{[\text{Cl}^-]_{\text{L. C. R.}}}{[\text{Cl}^-]_{\text{Plasma}}} = 1,04$$

Il a été indiqué, page 95, que, dans le cas où les ions considérés sont divalents, ce sont les racines carrées des concentrations moléculaires qui interviennent.

La théorie prévoit donc que :

$$\frac{\sqrt{[\text{Po}^4\text{H}^{--}]_{\text{L. C. R.}}}}{\sqrt{[\text{Po}^4\text{H}^{--}]_{\text{Plasma}}}} = 1,04, \quad \frac{\sqrt{[\text{Ca}^{++}]_{\text{L. C. R.}}}}{\sqrt{[\text{Ca}^{++}]_{\text{Plasma}}}} = 0,96$$

Enfin, les lois de DONNAN n'interviennent pas dans la répartition des non-électrolytes. On devrait donc avoir :

$$\frac{[\text{Glucose}]_{\text{L. C. R.}}}{[\text{Glucose}]_{\text{Plasma}}} = 1 = \frac{[\text{Urée}]_{\text{L. C. R.}}}{[\text{Urée}]_{\text{Plasma}}}$$

Ce fut là le point de départ de très nombreux travaux consistant, d'une part, à calculer r, le rapport théorique de distribution des ions diffusibles entre les deux milieux considérés, d'autre part, à étudier expérimentalement le rapport réel des concentrations moléculaires de chaque ion.

La comparaison des valeurs des rapports expérimentaux et théoriques montre alors si les équilibres humoraux considérés se font suivant les lois de DONNAN.

La distribution des ions  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CO}_3\text{H}^-$ ,  $\text{Na}^+$  et  $\text{H}^+$  a été étudiée avec prédilection en 1925 par HAMILTON [53] entre le plasma et le L. C. R., en 1926 par VAN SLYKE [115] entre le plasma et le liquide interstitiel, par FREMONT-SMITH et DAILEY [39] entre le plasma et le liquide synovial, en 1927 par HASTING, SALVESEN, SENDROY et VAN SLYKE [54] entre le plasma et le liquide d'œdème, en 1928 par LINDER et CAR-MICHAEL [75] entre le plasma et le L. C. R., en 1931 par MUNTWYLER, WAY et POMERENE [90] entre le plasma et le L. C. R.

Ces recherches ont confirmé ce que HAMILTON avait écrit dès 1925, à savoir que si les répartitions des ions  $\text{Cl}$  et surtout  $\text{CO}_3\text{H}^-$  diffèrent parfois sensiblement de la distribution théorique, il n'en demeure

pas moins vrai que, le plus souvent, la valeur du rapport :

$$\frac{[\text{Cl}^-]_{\text{Liquide}} + [\text{CO}^3\text{H}^-]_{\text{Liquide}}}{[\text{Cl}^-]_{\text{Plasma}} + [\text{CO}^3\text{H}^-]_{\text{Plasma}}}$$

approche de très près la valeur calculée de  $r$ .

Mais comme pour certains ions,  $\text{Na}^+$  par exemple, des divergences ont été constatées entre les rapports expérimentaux et théoriques, ces auteurs sont arrivés, en général, à la conclusion que s'il paraissait indéniable que les équilibres considérés soient du type de ceux de DONNAN, il existait néanmoins des facteurs inconnus.

Les recherches de GREENE, BOLLMAN, KEITH et WAKEFIELD [47], et de FREMONT-SMITH, DAILEY, MERRIT, CARROLL et THOMAS [40], en 1931, n'ont pu que confirmer cette manière de voir.

Il faut arriver aux travaux de FLEXNER [41], parus en avril 1934, pour trouver, après une critique avisée des conceptions antérieures, une idée nouvelle mais toujours sur la base des équilibres de DONNAN.

Il est intéressant, à ce propos, de remarquer que, depuis douze ans, les auteurs américains sont fidèles à cette théorie au point de ne pouvoir en aucun cas admettre qu'entre deux solutions, dont l'une contient des albumines, il puisse exister un autre équilibre physico-chimique que celui prévu par les lois de DONNAN. La satisfaction ou la non satisfaction de la répartition ionique à ces lois constitue, pour eux, un critère absolu d'équilibre ou de non équilibre.

C'est encore ce point de vue que l'on retrouve dans

le travail de FLEXNER. Cet auteur fait, tout d'abord, des réserves justifiées sur l'application intégrale des formules types de DONNAN aux solutions biologiques. Ces dernières ne sont évidemment pas des solutions « idéales » obéissant aux lois de VAN T'HOFF, de sorte que l'on ne saurait faire une étude thermodynamique rigoureuse des équilibres humoraux sans remplacer les « concentrations moléculaires » par les « coefficients d'activité » des substances envisagées (voir p. 97). Cette opinion est renforcée par la constatation suivante : dans le cas des équilibres plasma-transsudats sans protéine, ou encore dans celui des expériences de dialyse du plasma *in vitro*, le partage de certains ions, tels que  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CO}^3\text{H}^-$ ,  $\text{H}^+$ , est en accord avec la théorie, mais pour d'autres, une divergence plus ou moins accusée se manifeste constamment entre le rapport effectif des concentrations et le rapport calculé<sup>1</sup>. Or, dans ces cas, il ne peut s'agir que d'un équilibre physico-chimique, *c'est-à-dire d'un équilibre de DONNAN*, selon la conception américaine. Les dérogations de certains constituants à la loi de partage ne peuvent donc qu'être apparentes et imputables à l'emploi de mauvaises bases dans le calcul du rapport théorique.

L'équation de VAN SLYKE, WU et MC LEAN fait en effet intervenir les « concentrations » et non les « activités » : là est l'erreur.

FLEXNER pense que ces données sont une indication

1. HASTINGS, SALVESEN, SENDROY et VAN SLYKE, 1926. *Journ. Gener. Physiol.*, VIII, p. 701.

suffisante pour permettre de dire que *les ions peuvent avoir un coefficient d'activité différent dans le plasma et dans le L. C. R.*

Le rapport des concentrations ne serait donc pas équivalent au rapport des coefficients d'activité ; le calcul de la valeur du rapport théorique à l'aide des concentrations ne pourrait, par conséquent, que donner une idée approximative de la valeur du rapport des activités, c'est-à-dire de l'équilibre.

De l'avis unanime le partage des ions entre le plasma et le L. C. R. présente des dérogations à la loi de DONNAN encore plus nombreuses et plus marquées que celles qui viennent d'être envisagées dans le système plasma transsudats. Le L. C. R. ne reflète, aussi, qu'avec plus d'inertie, les variations de composition du plasma. Et FLEXNER s'attaque au problème de la nature du liquide cérébro-spinal : dialysat du plasma selon les équilibres de DONNAN, ou sécrétion ?

La carence actuelle de données précises sur « l'activité » des constituants du plasma empêche l'auteur d'aborder directement l'étude thermodynamique de l'équilibre du système plasma-L. C. R. Aussi cherche-t-il une voie détournée ; et c'est dans l'évaluation du travail nécessaire pour la formation du L. C. R. qu'il pense l'avoir trouvée. En effet, si ce travail est nul, c'est qu'il existe un équilibre de DONNAN entre le plasma et le L. C. R. ; si ce travail est positif, c'est qu'il intervient des forces extérieures au système : c'est la signature de la participation d'un travail cellulaire à la formation du liquide.

Jusqu'ici, rien que de très séduisant. Mais, quant à

la mise en œuvre de cette idée et à l'interprétation des résultats obtenus, de sérieuses objections peuvent être formulées.

FLEXNER utilise, en effet, pour le calcul du travail minimum nécessaire à la concentration dans le L. C. R. de ses divers constituants, la formule<sup>1</sup> :

$$\Delta F = N R T \text{ Log}^e \frac{C_{\text{L. C. R.}}}{C_{\text{Plasma}}}$$

où  $\Delta F$  représente la variation de l'énergie libre (et par conséquent le travail minimum nécessaire au changement de concentration) lors du passage de N moles<sup>2</sup> d'une substance du plasma où sa concentration est  $C_{\text{plasma}}$  dans le liquide, où elle est  $C_{\text{L.C.R.}}$ . R. est la constante des gaz parfaits ; T, la température absolue.

Il est à peine utile de rappeler au lecteur que cette formule n'est autre que celle utilisée par DONNAN pour le calcul des conditions de l'équilibre ionique. *C'est l'application directe des lois de VAN T'HOFF pour les solutions « idéales »* (voir p. 91 et note 1).

FLEXNER effectue ses calculs de la manière suivante : la valeur *théorique*  $\Delta F_t$  est calculée pour

chaque ion en introduisant à la place de  $\frac{C_{\text{L.C.R.}}}{C_{\text{plasma}}}$

la valeur r du rapport théorique des concentrations de cet ion, sur la base de 1,04 pour les anions, 0,96 pour les cations et 1 pour les non-électrolytes.

(1) Voir BORSOOK et WINEGARDEN, 1931.*Proc. Natl. Acad. Sci.*, XVII, p. 3.

(2) Cette formule permet le calcul de  $\Delta F$  pour une quantité arbitraire de L.C.R. Pratiquement N est rapporté à 1 litre de L.C.R.

Cette valeur théorique  $\Delta F_T$  est retranchée de la valeur expérimentale  $\Delta F_E$ , c'est-à-dire la valeur obtenue pour chaque ion en plaçant en  $C_{L.C.R.}$  sa concentration liquidienne et en  $C_{plasma}$  sa concentration plasmatique.

Dans le cas de l'équilibre, cette différence est *nulle*.

Elle est *positive* dans le cas où les cellules fournissent un travail de concentration ; *negative* lorsque la concentration de l'ion envisagé dans le L. C. R. est inférieure à la concentration théorique.

Dans ces calculs, FLEXNER utilise pour chaque ion, en  $C_{plasma}$  et en  $C_{L.C.R.}$ , la moyenne des chiffres de très nombreux auteurs.

En effectuant la somme algébrique de ces différences  $\Delta F_T - \Delta F_E$ , il obtient le résultat suivant : *13,1 G. M. calories sont utilisées pour la formation d'un litre de L. C. R.*

Ce travail de concentration ne peut être accompli que par des forces extérieures au système ; FLEXNER l'attribue donc aux cellules plexuelles<sup>1</sup> et conclut : *le L. C. R. doit être envisagé comme le produit d'une sécrétion.*

Tels sont, dans leurs grandes lignes, l'idée, l'application et le résultat du travail de FLEXNER. Ce nou-

1. FLEXNER montre en effet que ces 13,1 M. G. calories ne peuvent avoir que deux origines dans le système sang des capillaires-plexus choroïdes-L.C.R. Ce sont : 1° les cellules plexuelles ; 2° la pression hydrostatique du sang dans les capillaires, qui, on le sait, plus élevée que la pression du liquide ventriculaire. Sur ces 13,1 M. G. calories le calcul montre que 0,9 calories seulement sont imputables à l'ultra-filtration.

Ce résultat entraîne donc la double conclusion suivante : le L.C.R. est le produit du travail des cellules plexuelles qui consomment 12 calories environ pour cette formation ; le L.C.R. ne peut être considéré comme le produit d'une ultra-filtration.

— Pour la justification de ces calculs et de ces résultats, cf. FLEXNER [41], p. 183.

veau moyen d'investigation que constitue l'étude de la variation de l'énergie libre du système, a, aux yeux de l'auteur, un intérêt tel que : « This involves a rigid criterion of équilibreum... ». Oui, mais dans le cas où l'équilibre, s'il existe, ne peut être que conforme à celui prévu par la théorie de DONNAN !

Ce « test » d'équilibre, ou de non-équilibre, dérive en effet directement des lois de VAN T'HOFF et du calcul du rapport théorique de VAN SLYKE, WU et Mc LEAN traduisant l'équilibre de DONNAN.

Il n'apporte donc aucun élément *nouveau* de discrimination ; il permet simplement d'attribuer une valeur numérique à l'écart qui existe entre l'équilibre observé et celui qui devrait exister théoriquement d'après les lois de DONNAN.

C'est là l'objection fondamentale que l'on peut faire à ce travail.

Il y a lieu, en outre, de faire diverses objections de détail :

1° Après avoir justement critiqué l'emploi des lois de VAN T'HOFF destinées à l'étude des solutions infiniment diluées, et la formule de VAN SLYKE, WU et Mc LEAN dans laquelle interviennent les *concentrations* et non les *activités*, FLEXNER en fait la base de son étude.

2° L'auteur, tablant sur ce que les plexus choroïdes constituent la plus importante source de liquide, n'envisage les phénomènes de membrane, ou de sécrétion, qu'au seul niveau de l'épithélium plexuel.

Ce que nous savons de la perméabilité des vaisseaux méningés enlève beaucoup de poids aux con-

clusions de FLEXNER ; il introduit, en effet, souvent dans ses calculs les concentrations ioniques du liquide sous-arachnoïdien. Pour que le travail de cet auteur soit *homogène* et la conclusion *probante* (sous la réserve des objections précédentes), il aurait fallu que les concentrations ioniques du liquide ventriculaire soient seules utilisées, *et que ce liquide ventriculaire ne soit autre que le produit pur des plexus.*

Tel est, à ma connaissance, l'état actuel du problème de la nature du L. C. R. du point de vue de la théorie de DONNAN.

Si j'ai insisté quelque peu sur le travail de FLEXNER c'est à cause de l'intérêt tout particulier qu'il revêt, tant par la date récente de sa publication, que par la nouveauté de la seule conclusion solide que l'on puisse en tirer : *la non-existence d'un équilibre de DONNAN entre le plasma sanguin et le L. C. R.*

Tous les travaux qui viennent d'être cités sont basés sur la théorie de DONNAN qui semblerait caractériser la seule forme d'équilibre possible entre les humeurs biologiques.

Cet absolutisme des auteurs américains est bien fait pour surprendre lorsque l'on songe que, *par la nature même de la démonstration thermodynamique qui a permis de l'établir, cette théorie est essentiellement* STATIQUE. Elle prévoit l'équilibre ionique de membrane qui va  *finalement*  s'établir entre deux solutions dont l'une contient un électrolyte non diffusible.

Aucun compte n'est tenu du mécanisme et de la marche des phénomènes. Les caractères physiques ou

chimiques de la membrane n'interviennent pas :

Dans cette théorie, à part sa semi-perméabilité absolue, *la membrane est inactive*.

DONNAN reconnaissait, d'ailleurs, ces lacunes. Il écrivait au début de son article dans le *Zeitschrift für Elektrochemie* (1911, p. 572) :

« Nous ne parlerons pas, pour l'instant, de la nature de ces imperméabilités, ni du mécanisme interne des phénomènes de membrane. Il suffit d'indiquer que ces sortes d'imperméabilités ne sont peut-être que de *très faibles vitesses de diffusion* à travers la membrane.

Ces équilibres ne seraient donc pas, en définitive, de véritables équilibres ; mais ils seraient, cependant, pratiquement et théoriquement réalisables lorsque les *vitesses de diffusion* de certains ions ou sels sont suffisamment petites par rapport à celles des autres ions ou sels en présence. »

La question qui s'impose alors est, à mon avis, la suivante :

N'est-ce pas sortir résolument du domaine d'application de la loi de DONNAN que vouloir appliquer cette théorie statique aux phénomènes de membrane susceptibles de se produire entre les humeurs de l'organisme, humeurs qui toutes se renouvellent constamment ?

Il n'y a pas lieu d'entrer ici, avec les travaux de PERRIN et de GIRARD, dans une étude approfondie de la *dynamique* des phénomènes de membrane ; cette étude ne peut encore que très difficilement et incom-

plètement être transposée du plan expérimental et théorique à celui qui nous occupe.

Mais, en dehors de toute considération de signe électrique et d'activité spéciale des membranes, il y a, à la base de la diffusion, un mécanisme simple que E. DERRIEN a eu le double mérite d'expliquer et de traduire mathématiquement dans le cas du système sang-L. C. R.

## 2. — LOI DE E. DERRIEN

Pour E. DERRIEN, comme pour MESTREZAT, les échanges qui se produisent entre le plasma et le L. C. R. ont pour but de réaliser l'équilibre osmotique de ces deux humeurs.

Mais, d'après E. DERRIEN, le mécanisme de cette équilibration est le suivant :

Les concentrations des divers constituants du L. C. R. sont fonction de leur *vitesse de diffusion* à travers le septum hémoméningé ; c'est-à-dire, en définitive, fonction de leur *poids moléculaire* et du coefficient de *perméabilité* de la membrane.

Cette interprétation découle de travaux ayant trait à la recherche de l'acétone dans le L. C. R.

Après SOUQUES et AYNAUD [110], E. DERRIEN [13] fut, en effet, un des premiers à rechercher l'acétone dans le L. C. R. au cours des céto-acidoses diabétiques avec acétonurie.

Il montra avec BOUSQUET [14] que chaque fois que l'on trouve de l'acétone dans le sang, on en trouve dans le liquide une quantité sensiblement égale.

MESTREZAT attribua cette diffusibilité de l'acétone à sa *volatilité* (Thèse, p. 89 et p. 274).

Mais E. DERRIEN<sup>1</sup> fut frappé du fait que l'acétone,

1. In Thèse de FOURNIAT [43].

volatile, et l'urée, non volatile, diffusent de la même manière du plasma dans le L. C. R., de telle sorte que les valeurs des rapports :

$$\frac{\text{acétone L.C.R.}}{\text{acétone plasma}} \text{ et } \frac{\text{urée L.C.R.}}{\text{urée plasma}}$$

étaient toutes deux voisines de 1.

La volatilité d'une substance semblait donc être sans influence sur sa diffusibilité à l'état dissout.

Il remarqua en outre que la seule caractéristique commune à l'acétone et à l'urée réside dans leurs poids moléculaires (qui sont respectivement 58 et 60, c'est-à-dire très voisins).

C'est ainsi qu'il fut conduit à étudier l'influence du poids moléculaire sur la diffusibilité des substances dialysables et, par conséquent, sur leur répartition entre le plasma et le L. C. R.

S'inspirant de la loi de GRAHAM pour la diffusion des gaz, EULER et OHOLM<sup>1</sup> avaient bien proposé, pour les substances dissoutes, un coefficient de diffusion inversement proportionnel à la racine carrée de leur poids moléculaire ; mais ces formules sont insuffisantes car elles ne tiennent pas compte de la *dissociation ionique des électrolytes* en solution.

E. DERRIEN pensa donc que la notion moléculaire, du point de vue de la diffusibilité, pourrait être introduite par la comparaison des *concentrations isotoniques*.

A et B étant deux constituants diffusibles dont les

1. Voir HOEBER [59].

concentrations de leurs solutions isotoniques au plasma sont  $i_A$  et  $i_B$ , on devait avoir :

$$\frac{\frac{A_{L.C.R.}}{A_{Plasma}}}{\frac{B_{L.C.R.}}{B_{Plasma}}} = \frac{\sqrt{i_B}}{\sqrt{i_A}}$$

égalité qui traduit l'hypothèse suivante : les rapports

des concentrations  $\frac{L.C.R.}{\text{plasma}}$  (ou les *diffusibilités*) sont

inversement proportionnels aux racines carrées des concentrations isotoniques.

En 1914, E. DERRIEN dut interrompre ces recherches par suite de la guerre. Ce n'est qu'en 1917 qu'il put les reprendre et confirmer expérimentalement son hypothèse [30, 31]. De nombreux dosages lui montrèrent alors que :

$$\frac{Na\ Cl_{L.C.R.}}{Na\ Cl_{Plasma}} = 1,2(2)$$

$$\frac{Glucose_{L.C.R.}}{Glucose_{Plasma}} = 0,5(2)$$

Ces chiffres moyens sont tout à fait en accord avec ceux de MESTREZAT.

$$\text{or } \frac{1,2(2)}{0,5(2)} = \frac{7}{3}$$

et, en chiffres ronds, 3 est la racine carrée de la concentration isotonique de NaCl ( $\sqrt{9} = 3$ ) et 7 la racine

carrée de la concentration isotonique du Glucose ( $\sqrt{49} = 7$ ).

On voit donc que le produit du rapport de la concentration d'une substance dialysable (sans tropisme spécial) dans le L. C. R. à sa concentration dans le plasma sanguin, par la racine carrée de la concentration de sa solution isotonique au plasma sanguin, est un chiffre constant :

$$\text{Pour le Glucose} \dots 0,5(2) \times 7 = 3,6(4)$$

$$\text{Pour le NaCl} \dots 1,2(2) \times 3 = 3,6(6)$$

C'est pour ce nombre constant 3,6 que E. DERRIEN a proposé le nom de *constante hëmo-mëningëe*.

La loi de répartition des substances dialysables, sans tropisme spécial, peut encore s'exprimer de la façon suivante sous sa forme la plus générale :

$$\boxed{\text{C. r.} = K. \frac{S}{\sqrt{i}}} \quad \text{où } K = 3,6$$

*Une telle substance dialysable aurait donc dans le L. C. R. une concentration (C. r.) proportionnelle à sa concentration dans le plasma sanguin (S) et inversement proportionnelle à la racine carrée de la concentration de sa solution isotonique (i).*

Si l'on revient alors aux cas de l'acétone et de l'urée, qui ont été les points de départ de ces recherches, l'application de la relation précédente montre que :

$$\text{pour l'acétone} \dots \frac{\text{C.r}}{S} = \frac{3,66}{3,89} = 0,94$$

$$\text{pour l'urée} \dots\dots \frac{\text{C.r}}{\text{S}} = \frac{3,66}{3,95} = 0,92$$

valeurs qui sont bien en accord avec les données expérimentales.

Sous l'impulsion de E. DERRIEN des travaux furent poursuivis dans le but de savoir si d'autres constituants du L. C. R. obéissaient à cette loi de partage.

L'accord des rapports expérimentaux et théoriques fut, le plus souvent, très satisfaisant. Les chiffres seront donnés au paragraphe suivant.

\*  
\* \*

Telle est la théorie de E. DERRIEN. On voit à quel point elle diffère de celle de DONNAN puisqu'elle utilise justement les facteurs que néglige cette dernière.

C'est une théorie dynamique faisant intervenir la membrane et le mécanisme de l'équilibre.

Au cours de l'étude statistique suivante la comparaison des rapports hémorachidiens moyens normaux des divers constituants aux rapports correspondants calculés d'après les lois de DONNAN et de E. DERRIEN, montrera si l'une de ces deux théories peut s'appliquer aux équilibres hémorachidiens.

J'envisagerai au chapitre « Physio-Pathologie » l'influence des modifications de la perméabilité membranaire (facteur membrane).

### 3. — VALEURS EFFECTIVES ET THEORIQUES DES RAP- $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$ PORTS — DES CONCENTRATIONS DES DIVERS S CONSTITUANTS COMMUNS AU L. C. R. ET AU PLASMA.

Il est bien entendu qu'au cours de cette étude ce sont les concentrations des divers constituants du *liquide sous-arachnoïdien* (liquide lombaire le plus souvent) qui seront comparées à celles des mêmes *constituants du plasma*.

La littérature scientifique fournit à l'heure actuelle des données extrêmement nombreuses se rapportant à cette question. Les chiffres obtenus par des auteurs dignes de foi et utilisant de bonnes méthodes de dosage ont été seuls retenus. D'une manière générale, ces dosages ont été effectués chez des sujets à sang et liquide normaux, ne présentant pas de réaction méningée. Les prélèvements ont été faits le matin, à jeun et au repos ; on diminue ainsi au maximum les causes de variation physiologique du rapport des

$\frac{\text{C.r.}}{\text{S}}$  concentration — ; la composition du L. C. R. ne

reflète, en effet, qu'avec un retard plus ou moins important les modifications de la composition plasmatique (voir chap. V).

Enfin, le fait d'utiliser comme taux *normal* de chaque substance la *moyenne* d'un grand nombre de déterminations effectuées dans ces conditions, permet d'approcher autant qu'il se peut la valeur normale,

physiologique, du rapport  $\frac{\text{C.r.}}{\text{S}}$  des concentrations,

c'est-à-dire la valeur de l'équilibre pour cette substance.

Ce n'est évidemment qu'à cette seule valeur que peuvent être comparées avec fruit celles des rapports théoriques.

Il est indispensable, en dernier lieu, de tenir compte du fait suivant :

Pour que les rapports des concentrations  $\frac{\text{C.r.}}{\text{S}}$  soient homogènes, il faut que ces concentrations liquidiennes et plasmatiques soient rapportées à un même volume de solvant.

Or, on le sait, un litre de plasma ne renferme en moyenne que 944 cc. d'eau, tandis qu'un litre de L. C. R. en contient près de 990. Si donc la *concentration par litre de L. C. R.* peut, sans grande erreur, être assimilée à la concentration par litre d'eau, il n'en est pas de même pour la concentration par litre de plasma, car l'erreur introduite par cette notation

est de  $\frac{944}{1000}$ , c'est-à-dire 5 % environ. Il faudra donc

utiliser la *concentration par litre l'eau de plasma*.

La valeur moyenne 944 cc. d'eau par litre de

plasma fournira une base d'approximation suffisante dans ce changement de notation :

$$\begin{aligned} & \text{Concentration par litre de plasma} \times \frac{1000}{944} \\ & = \text{concentration par litre d'eau de plasma ;} \\ & \frac{1000}{944} = 1,059, \text{ c'est-à-dire } 1,06 \text{ par excès.} \end{aligned}$$

Dans ce nouveau système de notation, la constante hémoméningée K de la relation de E. DERRIEN n'est plus égale à 3,6(6), mais à 3,5(0).

## I. — NON ELECTROLYTES

### Albumines

On admet en général que le taux normal des albumines dans le plasma sanguin est compris entre 63 et 85 gr. par litre. Environ 63 % de ces protéides seraient de la sérum-albumine et 36 % de la sérum-globuline.

Quant aux nombreuses déterminations [4, 57, 66, 72] du taux des albumines dans le L. C. R., elles conduisent à la valeur moyenne 0 gr. 25 par litre, les chiffres extrêmes des variations physiologiques étant 0 gr. 16 et 0 gr. 38 par litre. 80 % de ces protéides seraient de la sérum-albumine et 20 % seulement de la sérum-globuline [66, 72].

Par rapport au taux élevé des protéides plasmatiques, celui des protéides liquidiens est donc pratique-

ment négligeable du point de vue de l'application des lois de DONNAN au système plasma-L. C. R.

En réalité l'origine plasmatique des albumines du L. C. R. ne fait guère de doute ; le septum hémoméningé n'est donc pas rigoureusement imperméable aux molécules protéidiques. Ces dernières diffusent avec une très grande lenteur, les globulines surtout,

de telle sorte que le rapport  $\frac{\text{s. globuline}}{\text{s. albumine}}$  qui est voisin

de 0,56 dans le plasma descend aux environs de 0,25 dans le L. C. R. (KAFKA).

Si l'on songe qu'en chiffres ronds le poids moléculaire de la s.-albumine est 70.000, tandis que celui de la s.-globuline atteint 150.000 [100], on peut se demander si la diffusion de ces énormes molécules n'obéit pas à la loi de E. DERRIEN. (Cette question fera l'objet d'une communication ultérieure).

### Acides aminés

L'amino-acidémie normale, exprimée en N aminé par litre, d'après les chiffres concordants de FOLIN et BERGLUND [42], GREENE, SANDIFORD et ROSS [46], BEECHER et HERMANN [7], CRISTOL et TRIVAS [27], varie entre 50 et 80 mgr., avec une valeur moyenne de 64 mgr. par litre d'eau de plasma.

La teneur en N aminé du L. C. R. normal serait, d'après des données rapportées par WALTER [116], égale à 30 % de l'amino-acidémie. D'après F. LICKINT [74] les chiffres normaux de l'amino-acido-

rachie varient de 15 à 30 mgr. par litre, la concentration moyenne étant 22 mgr. d'N aminé par litre.

a. aminé C. r.

Le rapport  $\frac{\text{a. aminé C. r.}}{\text{a. aminé S}}$  prend donc des valeurs

moyennes voisines de 0,34.

Nous voici loin de la valeur du rapport théorique prévu par la loi de DONNAN pour les non-électrolytes, c'est-à-dire l'unité.

Les déterminations globales des teneurs du plasma et du L. C. R. en acides aminés ne permettent pas l'application à ces constituants de la loi de E. DERRIEN.

### Créatinine

Il est admis d'une manière générale que la créatinine est moins concentrée dans le L. C. R. que dans le plasma.

Les travaux de MYERS [92], MYERS et FINE [91], LOUGH, CRISTOL et BOUKOVALA [12], COCKRILL [19] ont montré que les valeurs normales de la créatininémie sont comprises entre 10 et 25 mgr. par litre. La moyenne de ces dosages effectués à l'hôpital chez des sujets « normaux » est de 22 mgr. environ par litre d'eau de sérum.

Dans le L. C. R. le taux normal de la créatinine varie de 4,5 à 22 mgr. par litre d'après MYERS et FINE [91], CRISTOL, NIKOLITCH et BOUKOVALA [12, 26], COCKRILL [19]. La moyenne des moyennes des chiffres normaux donnés par ces différents auteurs est de 15 mgr. par litre.

La valeur du rapport  $\frac{\text{créatinine C. r.}}{\text{créatinine S}}$  normal est

comprise entre des limites assez larges allant de 0,38 à 0,98 d'après COCKRILL. Sa valeur moyenne est égale

$$\text{à } \frac{15}{22} = 0,68.$$

La répartition de la créatinine entre le plasma et le L. C. R. n'obéit donc pas à la loi de DONNAN qui exige, on le sait, une égale répartition des non-électrolytes entre les deux humeurs.

Satisfait-elle à la relation de E. DERRIEN ? Le poids moléculaire de la créatinine est 113. La concentration de sa solution isotonique calculée par rapport à celle de la solution isotonique de glycose est :

$$i = \frac{113 \times 49}{180} = 30 \text{ gr, 7 p. litre}$$

d'où la valeur du rapport théorique :

$$\frac{\text{Créatinine C.r}}{\text{Créatinine S.}} = \frac{K}{\sqrt{i}} = \frac{3,50}{\sqrt{30,7}} = 0,63$$

L'accord de la valeur expérimentale et de la valeur théorique du rapport des concentrations est donc assez satisfaisant. Mais si cet accord est net, lorsque la valeur moyenne du rapport normal est envisagée, il est loin d'être aussi satisfaisant dans de nombreux cas particuliers. E. DERRIEN a souvent signalé l'intérêt qu'il y aurait à étudier la répartition de l'ensemble *créatine + créatinine*. Je viens d'entreprendre cette étude qui fera l'objet d'une note ultérieure.

### Acide urique

L'acide urique, comme la créatinine, est plus concentré dans le plasma que dans le L. C. R. En 1927, FREMONT-SMITH notait ce fait. Les récents dosages de COCKRILL [19] l'ont confirmé.

Les limites des variations physiologiques de l'uricémie, fixées à 40 et 50 mgr. par litre par CHAUFFARD, GRIGAUT et BRODIN [18], à 30 et 50 mgr. par CRISTOL et NIKOLITCH [24], ont été encore élargies par COCKRILL qui admet que les taux normaux sont compris entre 29 et 69 mgr. par litre d'eau de plasma.

Ce dernier auteur, dosant l'acide urique dans les prélèvements de L. C. R. effectués en même temps que les prises de sang, trouve des taux de concentration compris entre 5 et 28 mgr. par litre.

Les taux moyens de l'uricémie et de l'uricorachie seraient respectivement : 50 mgr. par litre d'eau de plasma et 25 mgr. par litre de L. C. R.

La valeur du rapport  $\frac{\text{a. urique C. r.}}{\text{a. urique S}}$  varie normalement entre 0,07 et 0,67 d'après COCKRILL, oscillant autour de la valeur moyenne  $\frac{25}{50} = 0,50$ .

Mais cet auteur fait remarquer que la précision et la spécificité des méthodes de dosage de l'acide urique ne sont pas suffisantes pour permettre une étude rigoureuse de la répartition de cette substance entre le plasma et le L. C. R.

Il n'en est pas moins vrai que l'indication ainsi fournie est formelle en ce qui concerne l'application de la théorie de DONNAN au système sang-L. C. R.

La valeur du rapport des concentrations de l'acide urique, en tous cas inférieure à 1, n'obéit pas à cette loi.

Mais si l'on calcule la valeur du rapport prévu par la loi de E. DERRIEN en tenant compte de ce que l'acide urique, dont le P. M. = 168, a une concentration isotonique  $i = 45$  gr. 7 par litre (calculée)

$$\frac{\text{a. urique C.r}}{\text{a. urique S.}} = \frac{K}{\sqrt{i}} = \frac{3,50}{\sqrt{45,7}} = 0,51.$$

On trouve un chiffre à peu près identique au chiffre expérimental moyen.

### Urée

On admet, en général, que l'urée se répartit également entre le plasma et le L. C. R.

En réalité de nombreux auteurs ont montré que, le plus souvent, le taux de l'azotémie est légèrement supérieur à celui de l'uréorachie.

Ces faits sont trop connus pour qu'il soit utile d'insister. Il suffit de rappeler que l'azotémie normale varie entre 0 gr. 15 et 0 gr. 50 par litre et que le rapport  $\frac{\text{urée C. r.}}{\text{urée S.}}$  oscille normalement autour de sa valeur moyenne 0,93.

En tenant compte de la différence de la concentra-

tion de l'eau dans le L. C. R. et dans le plasma, la valeur de ce rapport moyen est encore abaissée :

$$\frac{0,93}{1,06} = 0,87.$$

Cette répartition ne satisfait pas à la loi de DONNAN. Elle obéit par contre à la loi de E. DERRIEN, cela a déjà été dit. La concentration de la solution isotonique de l'urée (P. M. = 60) calculée à partir de celle de la solution isotonique de glucose est donnée par la relation suivante :

$$\frac{i}{60} = \frac{49}{180} \text{ d'où } i = 16 \text{ gr. } 33 \text{ par litre.}$$

Cette valeur introduite dans l'équation de E. DERRIEN donne au rapport théorique la valeur :

$$\frac{\text{urée C.r}}{\text{Urée S}} = \frac{K}{\sqrt{i}} = \frac{3,50}{\sqrt{16,33}} = 0,86.$$

### Cholestérol

On sait depuis les belles recherches de A. GRIGAUT [50] que la cholestérolémie normale varie de 1 gr. 40 à 1 gr. 90, oscillant autour du taux moyen 1 gr. 60 par litre de sérum ou de plasma.

Les taux normaux de la concentration du cholestérol dans le L. C. R., situés entre 0 gr. 008 et 0 gr. 015 par litre par CHAUFFARD, GUY-LAROCHE et GRIGAUT [17] en 1911, ont été récemment déterminés à l'aide d'une méthode photométrique par HOLTHAUS et

WIECHMANN [62] qui trouvent des chiffres compris entre 0 gr. 003 et 0 gr. 006 par litre.

Le cholestérol plasmatique n'est pas libre. En 1913, GRIGAUT écrivait (*Thèse*, p. 18) que la presque totalité du cholestérol plasmatique est lié aux protéides sous forme de complexes « protéo-cholestérides ».

Les recherches de MACHEBŒUF poursuivies par SANDOR [103] ont en effet montré depuis, que les protéides plasmatiques entrent dans la constitution de complexes « lipo-protéiques » renfermant 90 à 96 % des lipides sériques totaux.

Il est donc vraisemblable, me semble-t-il, que le cholestérol présent dans le L. C. R. diffuse en même temps que les protéides sériques. Le résultat de l'évaluation suivante semble confirmer cette manière de voir<sup>1</sup> :

Dans un litre de plasma, 1 gr. 60 de cholestérol sont fixés à 70 gr. de protéides ; à 0 gr. 30 d'albumines par litre de L. C. R. correspondent donc :

$$\frac{1,6 \times 0,30}{70} = 0 \text{ gr. } 006 \text{ de cholesterol par litre de L. C. R.}$$

valeur qui correspond justement à la moyenne des déterminations de CHAUFFARD, GUY-LAROCHE et GRIGAUT et de celle de HOLTHAUS et WIECHMANN.

— Il conviendra évidemment de vérifier que la cholestérinorachie varie comme l'albuminorachie. Mais dès à présent le fait que GRIGAUT a trouvé, en

1. Dans ce calcul, les protéides totaux ont été envisagés car, d'après SANDOR (Le problème des Protéides, Doin, 1934, p. 68), les stérols semblent être également répartis entre les albumines et les globulines.

moyenne, 0 gr. 10 de cholestérol par litre de liquide d'œdème et des chiffres supérieurs, allant de 0 gr. 10 à 1 gr., pour les différents transsudats pathologiques (liquides centrifugés, car les G. B. contiennent une quantité notable de cholestérol), semble bien être une indication assez nette en faveur de cette hypothèse<sup>2</sup>.

On comprend, dès lors, que la répartition du cholestérol entre le plasma et le L. C. R. n'obéisse pas à la loi de E. DERRIEN :

Si le cholestérol plasmatique était libre, le rapport théorique de ses concentrations  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  devrait être :

$$\frac{\text{cholesterol C.r.}}{\text{cholesterol S.}} = \frac{\text{K}}{\sqrt{i}} = \frac{3,5}{\sqrt{105}} = 0,35$$

en tenant compte de ce que le poids moléculaire de cette substance est égal à 386.

### Glucose

Le taux de la glycémie normale chez un sujet à jeun depuis 12 heures au moins, varie de 0 gr. 70 à 1 gr. 20 par litre, oscillant autour de la valeur moyenne 1 gr. par litre.

Dès 1911, MESTREZAT avait déjà fixé, à partir de très nombreux dosages, le taux moyen de la glycora-

2. Une autre indication réside encore dans l'observation d'épanchements pleurétiques ou autres chargés de paillettes de cholestérol. Cette accumulation provient de la libération du cholestérol lié au complexe lipo-protéique, grâce à l'intervention d'une protéolyse diastasique.

chie<sup>1</sup> à 0 gr. 53 par litre, les valeurs extrêmes des variations physiologiques étant 0 gr. 48 et 0 gr. 60 par litre.

E. DERRIEN (1917-1918) effectua, on l'a vu au paragraphe précédent, de multiples dosages de glucose sur des prélèvements contemporains de sang et de L. C. R.

Le rapport moyen  $\frac{\text{glucose C. r.}}{\text{glucose S}} = 0,52$  qu'il obtint

est parfaitement en accord avec les chiffres cités ci-dessus.

Des valeurs analogues ont été retrouvées par de nombreux auteurs, tels que : B. J. ALPERS, C. J. CAMPBELL et A. M. PRENTISS, en 1924, H. B. WILCOX et J. D. LYTTLE, en 1925, C. J. MUNCH-PETERSON en 1930, etc. On estime à l'heure actuelle que la glycorachie physiologique peut varier de 0 gr. 47 à 0 gr. 70 par

litre, et que le rapport  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  a une valeur moyenne

normale égale à 0,55. Les déterminations effectuées dans les laboratoires du Professeur P. CRISTOL, tant à l'Hôpital suburbain (CAYLA et DULCY) qu'à l'Hôpital général, ont conduit à une valeur moyenne sensible-

ment égale du rapport  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  des concentrations du

glucose.

1. Il est bien entendu qu'il s'agit ici de la concentration du *liquide sous-arachnoïdien en glycose*. On sait en effet que des taux supérieurs (voisins de 0 gr. 80) ont été souvent rencontrés dans le liquide ventriculaire.

En tenant compte de l'inégale répartition de l'eau entre le plasma et le L. C. R. la valeur du rapport expérimental moyen est donc :

$$\frac{\text{glucose C.r. } 0,55}{\text{glucose S. } 1,06} = 0,51.$$

Lorsque ces deux humeurs sont bien en équilibre, il y a donc à peu près moitié moins de glucose dans le L. C. R. que dans le plasma. C'est là un fait.

L'explication qu'en donnait MESTREZAT (*Thèse*, p. 144 et note) est que la moitié seulement du glucose plasmatique est « libre » et diffusible.

Les travaux ultérieurs de ABEL [1] et de VON HESS et MC. GUIGAN [77], mettant en œuvre la *vivi-diffusion*, montrèrent que tout le glucose « actuel » du plasma est libre et dialysable.

La question fut reprise en 1921 par J. DE HAAN et S. VAN CREVELD [52], en 1922 par SAINT-RUSZNYAK et L. CSAKI [102], et en 1930 par L. BRULL [15] qui utilisèrent l'*ultra-filtration*.

Il sembla ressortir de ces travaux qu'une partie du glucose plasmatique est lié aux protéïdes. Mais A. GROLLMANN [51] avait déjà démontré, en 1926, que ces résultats sont entachés d'erreur, les fortes pressions utilisées entraînant une *dilution* de l'ultra-filtrat. En 1931, les expériences de *vivi-dialyse* de POWER et GREENE [99] ont d'ailleurs apporté une nouvelle et entière confirmation de l'opinion exprimée dès 1908 par MICHAELIS et RONA [88], à savoir que *le glucose du plasma est entièrement dialysable*.

Des travaux tout à fait récents des auteurs américains D. J. COHN, LEVINSON et MC. CARTHY [22] il semble résulter que le plasma sanguin renferme considérablement plus de substances réductrices non glycosiques que le L. C. R., d'où un taux de « glucose vrai » nettement inférieur à celui de la glycémie classique. Dans l'absence de confirmations ultérieures et de données précises sur ces travaux que je cite simplement d'après FLEXNER (qui, d'ailleurs, n'utilise pas leur données), je pense pouvoir ne retenir ici que la valeur corrigée du rapport expérimental moyen, généralement admis, soit 0,51.

La répartition du glucose entre le plasma et le L. C. R. n'obéit donc pas à la loi de DONNAN.

On sait, par contre, qu'elle obéit à la loi de E. DERRIEN :

$$\frac{\text{glucose C.r}}{\text{glucose S.}} = \frac{K}{\sqrt{i}} = \frac{3,5}{7} = 0,50.$$

## II. — ELECTROLYTES

### a) Anions

#### Chlorures

On considère, d'une manière générale, que la chlorémie, exprimée en NaCl, est normale entre 5 gr. 60 et 6 gr. 30 par litre, le taux moyen physiologique étant voisin de 6 gr. par litre de plasma, soit 6 gr. 36

par litre d'eau de plasma. Ces chlorures existent dans le plasma à l'état libre et entièrement diffusible, GREENE et POWER [48] l'ont encore vérifié récemment au cours de leurs expériences de vivi-dialyse.

Selon MESTREZAT [84] le L. C. R. contient normalement de 7 gr. 25 à 7 gr. 40 de chlorures (exprimés en NaCl), la valeur moyenne de la chlorurorachie physiologique, établie sur une large base expérimentale, étant 7 gr. 32 par litre.

De très nombreux dosages portant sur des prélèvements contemporains de sang et de L. C. R. ont montré à E. DERRIEN [31] que chez des sujets normaux à jeun depuis 12 heures, la valeur du rapport chlorures C. r.

\_\_\_\_\_ oscille très peu autour de 1,22. Il est à  
chlorures S

remarquer que cette valeur est égale à celle du rapport de la chlorurorachie moyenne normale de MES-

TREZAT à la chlorémie moyenne normale :  $\frac{7,32}{6} = 1,22$ .

La moyenne des valeurs des rapports de distribution des chlorures rapportés par HAMILTON [53] est aussi égale à 1,22.

PINCUS et KRAMER [98] indiquent une valeur moyenne un peu plus élevée : 1,26, mais BLUM et VAN CAULAERT [10] donnent le chiffre de 1,19 ; la moyenne de ces deux moyennes est encore égale à 1,22. De très nombreux auteurs, tels que : WALTER [116], STARY, KRAL et WINTERNITZ [113], MUNTWYLER, WAY et POMERENE [90], etc., placent la valeur moyenne du rapport entre 1,20 et 1,23.

Le rapport des concentrations des chlorures dans le L. C. R. et dans le plasma est donc certainement très voisin de 1,22, à l'équilibre. Si l'on fait subir à cette valeur la correction nécessaire à l'expression de la chlorémie par litre d'eau de plasma elle devient :

$$\frac{1,22}{1,06} = 1,15, \text{ les limites des variations physiologiques}$$

étant 1,10 et 1,25 d'après KUBIE et SCHULTZ [73].

La répartition des chlorures ne satisfait donc pas à la loi de DONNAN. On a vu, en effet, que la formule de VAN SLYKE, WU et Mc. LEAN prévoit un rapport

des concentrations  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  égal à 1,04 pour tous les

anions.

Par contre, cette répartition est conforme à celle prévue par la loi de E. DERRIEN :

$$\frac{\text{NaCl C.r}}{\text{NaCl S.}} = \frac{\text{K}}{\sqrt{i}} = \frac{3,5}{3} = 1,16.$$

### Phosphates

Tout récemment, dans un excellent travail sur les orthophosphates minéraux des humeurs, J. CAYLA [16] a situé les valeurs normales de la phosphatémie plasmatique *chez l'adulte* entre 20 et 35 mgr. de P par litre, et les valeurs moyennes aux environs de 30 mgr. Des concentrations sensiblement égales ont été trouvées par l'auteur dans le sérum obtenu par centrifugation du sang défibriné.

Ce sont là les seules données qu'il soit permis d'utiliser du point de vue des échanges hémoméningés.

La concentration en phosphore inorganique du sang total est en effet plus élevée : les taux physiologiques sont compris entre 20 et 50 mgr. par litre, oscillant autour du taux moyen 35 mgr. par litre.

La teneur en phosphore du sérum de rétraction spontané est celle qui a été le plus souvent déterminée. Elle varie, d'après PETERS et VAN SLYKE [97], entre les limites physiologiques 20 et 50 mgr. par litre, la valeur moyenne étant 31 mgr. par litre. D'après CAYLA, ce dernier chiffre peut être retenu, mais la limite supérieure est trop élevée s'il s'agit uniquement d'adultes<sup>1</sup>.

Des dosages de MESTREZAT [84], COHEN [20], MERRIT et BAUER [83], CAYLA [16], il résulte que la teneur du L. C. R. en P. inorganique varie normalement de 10 à 25 mgr. par litre, le taux moyen étant voisin de 16 mgr. par litre.

C. r.  
Le rapport des concentrations  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  des phosphates

a été étudié par un certain nombre d'auteurs au rang desquels il faut citer COHEN [20], HAMILTON [53], KILLIAN, OSNATO, GARCIA et MATTICE [70], STARY, KRAL et WINTERNITZ [113], MERRIT et BAUER [83].

L'indication fournie par ces recherches est que le L. C. R. contient en moyenne moitié moins de phosphore inorganique que le sang total ou le sérum.

1. On sait que les enfants sont normalement hyperphosphatémiques : 52 mgr. de P. par litre en moyenne.

CAYLA, étudiant le chimisme hémoméningé des orthophosphates, a effectué les dosages sur le *sérum de centrifugation* (qui, on l'a vu plus haut, renferme la même quantité de phosphore que le *plasma*) et sur le L. C. R. prélevés contemporanément chez des sujets à jeun depuis la veille et réveillés depuis 2 heures au moins. Il a ainsi obtenu un rapport moyen normal voisin de 0,55 que je retiens seul ici. Cette

$$\text{valeur corrigée est } \frac{0,55}{1,06} = 0,51$$

Les phosphates minéraux du plasma sont entièrement libres et diffusibles ; cela résulte des expériences d'ultra-filtration de RONA et TAKAHASHI [101], de CUSHNY [28], de NEUHAUSEN et PINCUS [94], et des récentes expériences de vividialyse de GREENE et POWER [48].

La répartition des orthophosphates entre le L. C. R. et le plasma n'obéit donc pas à la loi de DONNAN.

Quelle est la valeur du rapport théorique de E. DERRIEN dans le cas de ce constituant ?

Pour effectuer ce calcul d'une manière précise il faudrait savoir sous quelles formes se trouvent les orthophosphates inorganiques plasmatiques. Or ce problème très complexe n'est pas encore résolu avec toute la certitude désirable, du point de vue qualitatif, comme du point de vue quantitatif.

Il sera cependant possible de tabler sur certains points qui paraissent actuellement acquis :

I. — On sait en effet qu'il existe dans le plasma des phosphates de métaux alcalins monovalents (tampons).

Il est permis d'admettre ici que ces phosphates sont surtout à l'état de *phosphates de sodium* car, d'une part, le sodium constitue près de 92 % des cations totaux, et, d'autre part, ce sont les racines carrées des concentrations isotoniques qui interviennent dans la loi de E. DERRIEN ; la présence d'une certaine proportion de phosphate de potassium, par exemple, ne modifierait pas le résultat d'une manière appréciable.

Ces phosphates alcalins se trouvent dans le plasma à l'état de mélange des formes monosodiques,  $\text{PO}_4\text{NaH}^2$ , et disodiques,  $\text{PO}_4\text{Na}^2\text{H}$ , dans la proportion de 1 à 4.

Cela résulte à la fois des données expérimentales de SORENSEN [109] et des études biologiques et théoriques de HENDERSON [56].

Ce dernier donne en effet l'équation suivante traduisant la *loi d'action de masse* dans le cas des sels d'acides faibles :

$$\text{H}^+ = \text{K}' \frac{\text{Po}^4\text{BH}^2}{\text{Po}^4\text{B}^2\text{H}}$$

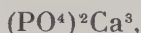
ou B est une base monovalente, Na ou K.

Mise sous forme logarithmique, cette expression devient :

$$\text{pH} = \text{pK}'_1 + \log. \frac{\text{Po}^4\text{B}^2\text{H}}{\text{Po}^4\text{BH}^2}$$

Comme dans le sang  $pK'_1$  est voisin de 6,8 pour  $PO^4B^2H$   
 pH 7,4 le rapport  $\frac{PO^4B^2H}{PO^4BH^2}$  est égal à 4/1.

II. — Depuis les travaux de HOLT, LA MER et CHOWN [61], SENDROY et HASTINGS [108], on tend de plus en plus à admettre que les humeurs sont normalement saturées de phosphate tricalcique,



de telle sorte que le moindre accroissement de concentration entraîne immédiatement une excrétion ou une précipitation sur le squelette.

Il y aurait probablement équilibre entre la phase dissoute et la phase solide.

Phosphates mono- et disodiques, phosphates tricalciques semblent bien, dans l'état actuel de nos connaissances, constituer la majeure partie des orthophosphates inorganiques du plasma. Déterminons les concentrations de leurs solutions isotoniques.

A. — *Concentration de la solution isotonique contenant les mélanges des phosphates di- et monosodiques.*

La détermination cryoscopique de la concentration isotonique de la solution de  $PO^4NaH^2$  n'a présenté aucune difficulté. L'abaissement du point de congélation  $\Delta = -0^{\circ}56$  a été régulièrement obtenu pour des concentrations  $i_1 = 19$  gr. 2 par litre d'eau bidistillée.

J'ai rencontré, par contre, quelques difficultés dans la détermination de la concentration isotonique de la solution de  $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$ . Ces difficultés ont été de plusieurs ordres :

1° Tout d'abord, la nécessité de vérifier que les sels cristallisés employés ont bien le nombre de molécules d'eau de cristallisation que l'étiquette du flacon leur prête. J'ai ainsi observé que les sels réputés  $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$ , 12  $\text{H}_2\text{O}$  sont le plus souvent sous la forme  $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$ , 2  $\text{H}_2\text{O}$  pour peu qu'ils aient vieilli dans quelque réserve.

2° La présence d'un *eutectique* :

glace +  $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$ , 12  $\text{H}_2\text{O}$

à — 0°5.

3° La faible solubilité de ce sel entraînant au voisinage de la concentration isotonique une précipitation d'autant plus marquée que la surfusion a été plus importante.

J'ai pu, cependant, situer le taux de la concentration isotonique aux environs :

de 32 gr. de  $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$ , 2  $\text{H}_2\text{O}$ , par litre,

en la calculant par extrapolation à partir de concentrations plus faibles. L'étude de la résistance globulaire a fourni un taux de concentration isotonique tout à fait concordant, voisin de 30 gr. par litre <sup>1</sup>.

Le mélange contenant 4 volumes de la solution isotonique de phosphate disodique et 1 volume de la

1. Ce mode de détermination donne en effet des résultats qui sont toujours légèrement inférieurs à ceux de la cryoscopie.

solution isotonique de phosphate monosodique, renferme 24 gr. de *phosphates totaux anhydres par litre* ; il correspond sensiblement au mélange de SORENSEN et au rapport de HENDERSON, à pH 7,4 (la différence de la concentration molaire de ces deux sels est en effet inférieure 0,02).

La répartition du mélange des phosphates mono- et disodiques entre le plasma et le L. C. R. se fait, d'après la relation de E. DERRIEN, dans le rapport :

$$\frac{\text{C.r.}}{\text{S.}} = \frac{\text{K}}{\sqrt{i}} = \frac{3,5}{\sqrt{24}} = 0,71.$$

B. — *Concentration de la solution isotonique de phosphate tricalcique.*

La recherche de la concentration de la solution isotonique de  $(\text{PO}_4)_2\text{Ca}^3$  a évidemment un caractère pour le moins étonnant lorsque l'on songe à la faible solubilité de ce sel.

On sait, en effet, que la solution de phosphate tricalcique à saturation dans de l'eau renferme de 0 gr. 01 à 0 gr. 30 par litre, à température ordinaire, suivant que l'eau utilisée est absolument pure ou saturée de  $\text{CO}_2$  [106].

Mais étant donné l'ordre de l'approximation de la loi de E. DERRIEN (approximation qui, d'ailleurs, est du même ordre que celle des connaissances physico-chimiques actuelles des milieux vitaux), l'évaluation, et l'introduction de cette concentration isotonique « imaginaire » dans nos calculs constitue une extrapolation admissible.

Cette évaluation peut être effectuée de la manière suivante : Au cours de leurs beaux travaux, HOLT, LA MER et CHOWN [60] ont été amenés à étudier la solubilité du phosphate tricalcique.

Ils ont montré que dans une solution vraisemblablement en équilibre avec la phase solide (solution obtenue à partir d'une concentration molaire de 0,01 de  $\text{PO}_4\text{H}^3$  dans de l'eau de chaux saturée), le produit de solubilité exprimé en activités est égal à  $10^{-32,5}$  à  $38^\circ$ .

Dans le sérum, le produit de solubilité stœchiométrique est égal à  $10^{-26}$ , et la proportion de phosphore total ionisé sous la forme d'anions phosphoriques tri-

valents  $\text{PO}_4^{3-}$ , soit  $\frac{[\text{P}]}{[\text{PO}_4^{3-}]}$ , est de l'ordre de 1/100.000.

Le coefficient de dissociation  $\alpha$  est donc excessivement faible ; en introduisant sa valeur dans la formule cryoscopique de RAOULT :

$$\Delta = B \frac{c}{M} i$$

(ou  $B = c^{\text{te}}$  dépendant du solvant,  
= 1,85 dans le cas de l'eau)

le coefficient  $i = 1 + (y - 1) \alpha$  est sensiblement égal à l'unité.

Dès lors, il n'y a plus qu'à introduire dans l'équation précédente les valeurs des facteurs connus, et en particulier  $\Delta = -0^\circ 56$ . le point de congélation du sang, pour avoir une idée de ce que pourrait être  $c$ , la concentration de la solution de  $(\text{PO}_4)^2\text{Ca}^3$  isotonique au sang :

$$0,56 = 1,85 \times \frac{c}{310} \times 1$$

d'où  $c=93$  gr. par litre.

La répartition théorique des phosphates tricalci-ques entre le plasma et le L. C. R. se fait donc, d'a-près la loi de E. DERRIEN, selon le rapport suivant :

$$\frac{(\text{Po}^4)^2 \text{ Ca}^3 \text{ C.r.}}{(\text{Po}^4)^2 \text{ Ca}^3 \text{ S.}} = \frac{3,5}{\sqrt{93}} = 0,36$$

On voit alors que la valeur 0,50 du rapport expéri-mental moyen de répartition du phosphore inorgani-que, entre le plasma et le L. C. R., est encadrée par les valeurs théoriques, 0,36 et 0,71, obtenues en ad-mettant que le phosphore inorganique du plasma se trouve soit entièrement sous forme de  $(\text{PO}^4)^2\text{Ca}^3$ , soit sous forme de mélange de phosphates mono- et diso-diques :

$$0,36 \text{ — } 0,50 \text{ — } 0,71.$$

C'est déjà là un résultat très intéressant et qui semble autoriser à penser que la répartition des phosphates obéit, elle aussi, à la loi de E. DERRIEN.

*Peut-on pousser cette approximation plus loin ?* Il faudrait pour cela connaître les proportions des dif-férentes formes de phosphates existant dans le sé-rum. Or la littérature scientifique ne donne pas en-core de précisions à cet égard.

On peut, cependant, tenter une évaluation à partir des données suivantes :

On sait, depuis les travaux de RONA et TAKAHA-SHI [101], qu'une partie du calcium sérique n'est pas dialysable et est probablement liée aux protéides.

Les travaux de HOLT, LA MER et CHOWN [60, 61], HASTINGS, MURRAY et SENDROY [55], NEUHAUSEN et MARSHALL [93], PETERS et EISENBERG [96], WARBURG [118], etc., ont montré depuis que l'on peut distinguer 3 fractions dans les 100 mgr. de Ca que contient le sérum normal.

1° La première évaluée à 20 mgr. environ correspond au calcium ionisé  $\text{Ca}^{++}$ . Cette fraction est maintenue en solution par les forces qui régissent habituellement la solubilité des sels en solution.

2° La seconde correspond au calcium lié aux protéides ; elle représente de 40 à 50 mgr. par litre.

3° La dernière évaluée par différence à 30-40 mgr. environ par litre reste en solution sous l'action de facteurs encore mal définis. En effet, il semble résulter des beaux travaux physico-chimiques de HOLT, LA MER et CHOWN que cette fraction pourrait correspondre aux retards de précipitation caractéristiques des solutions saturées de  $(\text{PO}_4)^{2-}\text{Ca}^{2+}$  et de  $\text{CO}_3^{2-}\text{Ca}^{2+}$ . Mais les travaux ultérieurs de SENDROY et HASTINGS [107, 108] paraissent infirmer en quelques points cette hypothèse et tendent à assimiler ces phénomènes à ceux qui se produisent dans les solutions de citrate de calcium, la formation de complexes maintenant une certaine quantité de Ca en solution.

Pour GREENWALD et GROSS [49], enfin, la solubilisation de cette troisième fraction est sous la dépendance de l'hormone parathyroïdienne.

La première fraction correspondant au  $\text{Ca}^{++}$

nisé ne fait certainement pas partie des molécules  $(\text{PO}_4)^{2-}\text{Ca}^{2+}$  qui, on le sait, sont excessivement peu dissociées.

La seconde, liée aux protéides, est hors de cause.

Reste la troisième qui doit certainement renfermer le calcium des phosphates tricalciques. Mais en quelle proportion ?

Les travaux récents de Mlle BENJAMIN et HESS [8, 9] peuvent, peut-être, apporter quelque indication à cet égard.

Ces auteurs ont, en effet, montré au cours d'études expérimentales extrêmement intéressantes mettant en jeu l'*ultrafiltration* et l'*adsorption* par le sulfate de baryum, que le calcium sérique se présente à l'état normal sous 4 formes, 2 diffusibles et 2 non diffusibles :

a) *Ca diffusible*. — Les  $2/3$  du calcium diffusible sont adsorbables sous forme d'un « complexe » essentiellement constitué par du calcium et du phosphore.

Le  $1/3$  restant représente le calcium ionisé.

b) *Ca non diffusible*. — Le  $1/4$  du calcium non diffusible est adsorbé par le sulfate de baryum et entre dans la constitution d'un second complexe non diffusible.

Les  $3/4$  restant, non adsorbables, représentent la fraction liée aux protéides.

A titre d'indication, voici les valeurs moyennes des nombreuses déterminations effectuées par les auteurs sur des sérums d'adultes :

TABLEAU III

RÉPARTITION DU CALCIUM ET DU PHOSPHORE INORGANIQUE  
DANS LES SÉRUMS NORMAUX

Les quantités de calcium et de phosphore sont exprimées en mgr. pour 100 cm<sup>3</sup>.

|                 | CALCIUM          |                              |                     |                      |                                  |                                           | PHOSPHORE        |                                |                    |                      |
|-----------------|------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------|
|                 | Total<br><br>(1) | Lié aux Protéides<br><br>(2) | Complexe adsorbable |                      |                                  |                                           | Total<br><br>(1) | Complexe adsorbable<br><br>(2) | Restant<br><br>(3) | Protéides<br><br>(4) |
|                 |                  |                              | Total<br><br>(3)    | Filtrable<br><br>(4) | Non filtrable<br>(5) = (3) — (4) | Restant (ionisé)<br>(6) = (1) — (2) — (3) |                  |                                |                    |                      |
|                 |                  |                              |                     |                      |                                  |                                           |                  |                                |                    |                      |
| Sujets adultes. | 10,9             | 4,1                          | 4,7                 | 3,6                  | 1,1                              | 2,1                                       | 4,2              | 2,9                            | 1,3                | gr. %<br>7,6         |

(D'après BENJAMIN et HESS.)

On voit que les quantités de calcium ionisé, de calcium lié aux protéides et de calcium non ionisé en solution sont tout à fait de l'ordre de celles précédemment rapportées.

Mais c'est évidemment l'existence du complexe essentiellement constitué par du Ca et du P, adsorbable et diffusible, qui présente pour nous un intérêt tout particulier.

La nature de ce complexe n'a pas pu être encore déterminée. Mais si l'on rapproche ces résultats de ceux obtenus par HOLT, LA MER et CHOWN, SENDROY et HASTINGS, et tout récemment par Mc. LEAN et HINRICHs [79], on peut se demander s'il ne s'agit pas simplement de phosphates tricalciques. La quantité de Ca qui entre dans la composition de ce complexe correspond en effet à la 3<sup>e</sup> fraction envisagée plus

haut, ce qui semble renforcer l'hypothèse d'après laquelle cette fraction correspond au  $(\text{PO}_4)^2\text{Ca}^3$  concentré à saturation.

BENJAMIN et HESS ont montré, de plus, que, dans certaines conditions réalisées à l'aide de sérums artificiels (absence ou concentration insuffisante des ions carboniques), le complexe n'est pas adsorbé, alors qu'une petite fraction du P total, voisine de 1 mgr. p. 100  $\text{cm}^3$ , l'est toujours.

Il est intéressant de remarquer que, diminué de cette quantité, le phosphore adsorbé  $2,9 - 1 = 1,9$  mgr. p. 100  $\text{cm}^3$  équivaut à peu près à la moitié du calcium adsorbé soit 3,6 mgr. pour 100  $\text{cm}^3$ . Ce sont justement là les proportions de ces deux éléments qui entrent dans la constitution du  $(\text{PO}_4)^2\text{Ca}^3$ .

En attendant que de nouvelles découvertes nous renseignent exactement sur la nature de ce « complexe » et, d'une manière plus générale, sur la nature et la concentration plasmatique des divers orthophosphates inorganiques, nous pouvons essayer d'utiliser ces données actuelles pour l'évaluation du rapport théorique de la concentration de ces phosphates dans le L. C. R. et le sérum sanguin :

La moitié environ du P inorganique total du sérum entre dans la constitution du complexe que nous exprimerons en  $(\text{PO}_4)^2\text{Ca}^3$ . L'autre moitié est en majeure partie à l'état de mélange de phosphates mono- et disodiques dans la proportion de 1 à 4.

Comme il entre deux fois plus de P dans la molécule de phosphate tricalcique que dans la molécule de phosphate mono- ou disodique, il en résulte qu'il

y a deux fois moins de molécules de phosphate tricalcique que des autres.

La solution isotonique répondant à cette composition *serait* obtenue en mélangeant 370 cm<sup>3</sup> de la solution isotonique de (PO<sup>4</sup>)<sup>2</sup>Ca<sup>3</sup> et 630 cm<sup>3</sup> de la solution isotonique du mélange des phosphates mono- et disodiques.

Ces 1.000 cm<sup>3</sup> renfermeraient 49 gr. de phosphates totaux. La valeur du rapport théorique de distribution obtenue en introduisant cette concentration dans la relation de E. DERRIEN est :

$$\frac{\text{orthophosphates C.r.}}{\text{orthophosphates S.}} = \frac{K}{\sqrt{i}} = \frac{3,5}{\sqrt{49}} = 0,50$$

valeur qui est tout à fait en accord avec celle de la moyenne des déterminations expérimentales, soit 0,51.

### Bicarbonates

La réserve alcaline plasmatique, exprimée en CO<sup>2</sup> et évaluée à l'appareil de VAN SLYKE, varie entre 53 et 77 cm<sup>3</sup> de CO<sup>2</sup> p. 100 chez l'adulte normal au repos (V. C. MYERS), ses valeurs moyennes normales étant voisines de 54 cm<sup>3</sup> de CO<sup>2</sup> p. 100.

Les travaux de EGERER-SEHAM et NIXON [35] en 1921, de HAMILTON [53] en 1925, de PINCUS et KRAMER [98] en 1923, de LINDER et CARMICHAEL [75] en 1928, de MUNTWYLER, WAY et POMERENE [90] en 1931, de P. CRISTOL [23] en 1931, de P. CRISTOL et P. MONNIER [25] en 1931 ont montré que le taux des bicar-

bonates dans le L. C. R. est sensiblement égal à celui des bicarbonates dans le plasma, de sorte que la valeur du rapport  $\frac{\text{bicarbonates C. r.}}{\text{bicarbonates S}}$ , en tenant compte

de la correction nécessaire à l'expression de la concentration des bicarbonates par litre d'eau de plasma, est normalement comprise entre 0,9 et 1 ; les taux moyens physiologiques, 0,025 mol. gr. de  $\text{CO}^3\text{H}^-$  par litre d'eau de plasma et 0,0235 mol. gr. dans le L. C. R., fournissent la valeur 0,96 pour le rapport moyen.

La loi de DONNAN ne semble donc pas régir la répartition des bicarbonates.

Par contre, P. CRISTOL [23] a montré que le rapport théorique déduit de l'application de la formule de E. DERRIEN à ce constituant est bien en accord avec les données expérimentales : La concentration de la solution isotonique de  $\text{CO}^3\text{HNa}$  (P.M.=84), calculée par rapport à celle de la solution isotonique de NaCl est  $i=13$ .

Le rapport théorique est donc :

$$\frac{\text{CO}^3 \text{ HNa C.r.}}{\text{CO}^3 \text{ HNa S.}} = \frac{\text{K}}{\sqrt{i}} = \frac{3,5}{\sqrt{13}} = 0,96.$$

### Acide lactique

De nombreux auteurs, tels que : HIMWICH, LEBEL, BARR et GREEN [58], en 1923-24, MENDEL, ENGEL et GOLDSCHIEDER [82], BARCROFT [5], SCHENK, en 1925, BOKELMAN [11], JERVEL [64], en 1927-28, ont montré

que la lactacidémie normale est comprise entre 10 et 25 cgr. par litre. Les taux moyens qu'ils ont proposé ne sont pas toujours très concordants, mais si l'on groupe les données comparables il semble bien que la teneur moyenne en acide lactique du sang soit voisine de 20 cgr. par litre.

L'étude de la répartition hémorachidienne de l'acide lactique a été surtout entreprise par KILLIAN en 1924, et par GLASER en 1926.

Les dosages effectués sur des prélèvements contemporains de sang et de L. C. R. ont donné les résultats suivants :

Pour KILLIAN [69], la lactacidorachie varie normalement entre 8 et 15 cgr. par litre, alors que la lactacidémie varie normalement entre 11 et 15 cgr. par litre.

Il situe la valeur moyenne normale du rapport  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  entre 0,80 et 0,90.

Pour GLASER [45], les variations normales de la lactacidorachie s'étendent entre 11 et 27 cgr. par litre oscillant autour de la moyenne 19 cgr., tandis que la lactacidémie normale varie entre 13 et 45 cgr. par litre.

La valeur moyenne du rapport  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  des concentrations serait voisine de 0,75, les limites extrêmes de ses variations physiologiques étant 0,60 et 0,90.

Les valeurs moyennes des rapports  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  obtenues par ces deux auteurs sont donc comparables, mais on

est frappé de l'écart considérable qui se manifeste aussi bien entre les taux des lactacidorachies normales qu'entre ceux des lactacidémies normales proposées. Ces divergences, sensiblement proportionnelles, sont imputables, sans doute, aux techniques utilisées.

La question a été reprise tout récemment par J. DULCY [34] à l'aide de l'excellente méthode de KLAUS HANSEN appliquée par OTTO JERVEL au dosage de l'acide lactique dans les milieux biologiques.

Il met tout d'abord en évidence le fait que le sang total est plus riche en acide lactique que le plasma.

Les moyennes de ses dosages sont en effet voisines de 22 cgr. par litre pour le sang, de 18 cgr. par litre pour le plasma. Cette distinction est importante car le taux plasmatique importe seul dans l'étude des échanges hémo-rachidiens. Les déterminations antérieures portant sur le L. C. R. et le sang total n'ont plus, de ce fait, qu'un intérêt restreint.

La valeur moyenne de 21 dosages, effectués par J. DULCY sur des L. C. R. normaux, est comprise entre 16 et 17 cgr. par litre, les variations physiologiques de la concentration pouvant aller de 10 à 25 cgr. par litre.

Il est intéressant de remarquer que ce taux moyen de la lactacidorachie est justement égal à la moyenne des moyennes de KILLIAN et de GLASER.

D'après les chiffres de J. DULCY le rapport

a. lactique C. r.

---

a. lactique S

oscille autour de la valeur  $\frac{0 \text{ gr. } 16}{0 \text{ gr. } 18} = 0,88.$

C'est-à-dire  $\frac{0,88}{1,06} = 0,83$  en apportant la correction

habituelle.

Ce chiffre est en accord avec celui utilisé par FLEXNER [41] et avec l'opinion générale que le plasma est plus riche en acide lactique que le L. C. R.

La répartition de ce constituant n'est donc pas conforme à celle prévue par la formule de D. D. VAN SLYKE, WU et Mc. LEAN.

Elle semble obéir par contre à la loi de E. DERRIEN comme l'a montré J. DULCY : en admettant que l'acide lactique dosé se trouve en majeure partie sous forme de lactate de soude, la concentration de sa solution isotonique est égale à  $i=18$  gr. 5 par litre. Le rapport théorique est donc :

$$\frac{\text{a. lactique C.r.}}{\text{a. lactique S.}} = \frac{K}{\sqrt{i}} = \frac{3,5}{\sqrt{18,5}} = 0,81.$$

## b) Cations

### Hydrogène

La différence qui existe entre le pH du sang et celui du L. C. R. est de l'ordre de grandeur des erreurs de détermination.

L'opinion que le L. C. R. est légèrement plus alcalin que le sang a été souvent exprimée (WALTNER [117], MARINESCO [81], etc.), mais, d'après FLEXNER, il est prudent de s'en tenir aux déterminations de Mc. QUARRIE et SHOHL [80] qui donnent pour le

sang, comme pour le L. C. R., des valeurs comprises entre 7,35 et  $7,40 \pm 0,02$ . De nombreux auteurs, tels que ESKUCKEN et LICKINT [37, II], BECK et LAUBER [6] partagent cette opinion.

La répartition de l'ion  $H^+$ , égale ou supérieure à 1, semble donc échapper à la loi de DONNAN, l'équation de VAN SLYKE, WU et Mc. LEAN exigeant, on le sait,

$$\text{un rapport } \frac{\text{C. r.}}{\text{S}} = 0,96 \text{ pour tous les cations.}$$

Ces chiffres sont cependant trop voisins pour autoriser une conclusion définitive.

### Sodium

D'après les très nombreux dosages de FREMONT-SMITH, etc. [40], de DAILEY [29], et les chiffres rapportés par PETERS et VAN SLYKE [97], le taux moyen normal de la natrémie est voisin de 3 gr. 25 par litre de sérum.

On tend à admettre que 10 % de ce sodium est lié aux protéides et, de ce fait, non diffusible (AUGSBERGER [3], BRULL [15], GREENE et POWER [48]).

La teneur en sodium du L. C. R. normal est voisine de 3 gr. 26 par litre, en moyenne, d'après FREMONT-SMITH, etc. [40], PINCUS et KRAMER [98], KRAL, STARY et WINTERNITZ [71], DAILEY [29], indiquent des chiffres analogues.

Dosant le sodium simultanément dans le sérum et le L. C. R. de mêmes patients, FREMONT-SMITH et ses collaborateurs trouvent chaque fois une concentra-

tion légèrement plus élevée, de 0 gr. 03 en moyenne, dans le L. C. R. que dans le sérum.

La concentration moyenne, 3 gr. 25 par litre de sérum, diminuée de 10 % (valeur du Na protéidique) et ramenée à 1 litre d'eau de sérum, est égale à 3 gr. 10.

$$\text{Le rapport } \frac{\text{Na C. r.}}{\text{Na S}} \text{ oscille donc autour de la valeur}$$

$$\text{moyenne } \frac{3,26}{3,10} = 1,05.$$

A vrai dire, ce rapport est très voisin de celui calculé à partir des équilibres de DONNAN, soit

$$\frac{\text{Na} + \text{C. r.}}{\text{Na} + \text{S}} = 0,96$$

cependant, comme le rapport effectif est *toujours* légèrement supérieur à 1, il est permis d'affirmer que la répartition du sodium n'obéit pas à cette loi.

### Potassium

D'après PETERS et VAN SLYKE [97], la teneur du sérum normal en potassium oscille autour de la concentration moyenne 0 gr. 2 par litre.

Une partie de ce potassium est liée aux protéides. GREENE et POWER [48] ont montré que, chez le chien, cette fraction non dialysable correspond à 24 % du K sérique total. Ce pourcentage est un peu plus élevé que ceux rapportés jusque-là.

Dans le L. C. R. des concentrations comprises entre 12 et 17 mgr. par litre, ont été trouvées par PINCUS et KRAMER [98], EISLER [36], etc.

L'étude comparée de la kaliémie et de la kalirachie a montré que le potassium contenu dans le L. C. R. représente de 50 (KRAL, STARY et WINTERNITZ [71] à 69 % (PINCUS et KRAMER [98]) du potassium sérique.

Si l'on admet, avec GREENE et POWER, que 24 % du K total ne sont pas dialysables, il apparaît encore que le taux de la kalirachie est inférieur à celui du potassium sérique diffusible, le rapport étant voisin de 0,63 en moyenne selon le chiffre retenu par FLEXNER.

C'est là une valeur inférieure à celle de l'équilibre prévue par l'équation de VAN SLYKE, WU et Mc. LEAN.

La répartition du potassium ne semble donc pas obéir à la loi de DONNAN.

### Calcium

On a déjà vu, à propos des phosphates, que sur les 90-115 mgr. de Ca que contient normalement 1 litre de sérum, de 50 à 60 % seulement sont librement dialysables.

Les travaux récents de SEARLE et MICHAELS [105] ont montré que la teneur en calcium du L. C. R. d'un sujet normal est tout à fait voisine de celle de l'ultra-filtrat du sérum du même sujet. Et cela à un tel point que, d'après ces auteurs, le dosage du calcium liquiden renseigne exactement sur la quantité de calcium sérique diffusible.

La répartition du calcium diffusible entre le sérum et le L. C. R., telle que le rapport de ses concen-

trations dans chacune de ces deux humeurs est voisin de l'unité, correspond sensiblement à celle de l'équilibre théorique déduit de la loi de DONNAN.

### Magnésium

Le sérum sanguin contient normalement de 1 à 3 mgr. de magnésium par litre (PETERS et VAN SLYKE).

Selon CUSHNY [28] et GRENNÉ et POWER [48], de 35 à 45 % liés aux protéides sériques ne sont pas dialysables.

Malgré les difficultés présentées par le dosage des faibles quantités de Mg contenues dans le L. C. R., les résultats obtenus par de nombreux auteurs ont été généralement concordants. Des concentrations comprises entre 3 mgr. et 3 mgr. 6 par litre ont été ainsi déterminées chez les sujets normaux (COHEN [21], STARY, KRAL et WINTERNITZ [112]).

L'étude de la répartition du Mg entre le sérum et le L. C. R. a montré que le rapport des concentra-

C. r.  
tions  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  varie normalement entre 1,25 et 1,35, et,

en ne tenant compte que du Mg diffusible, entre 1,2 et 2,1, la valeur moyenne étant voisine de 2.

Cette répartition est donc loin de satisfaire à la loi de DONNAN.

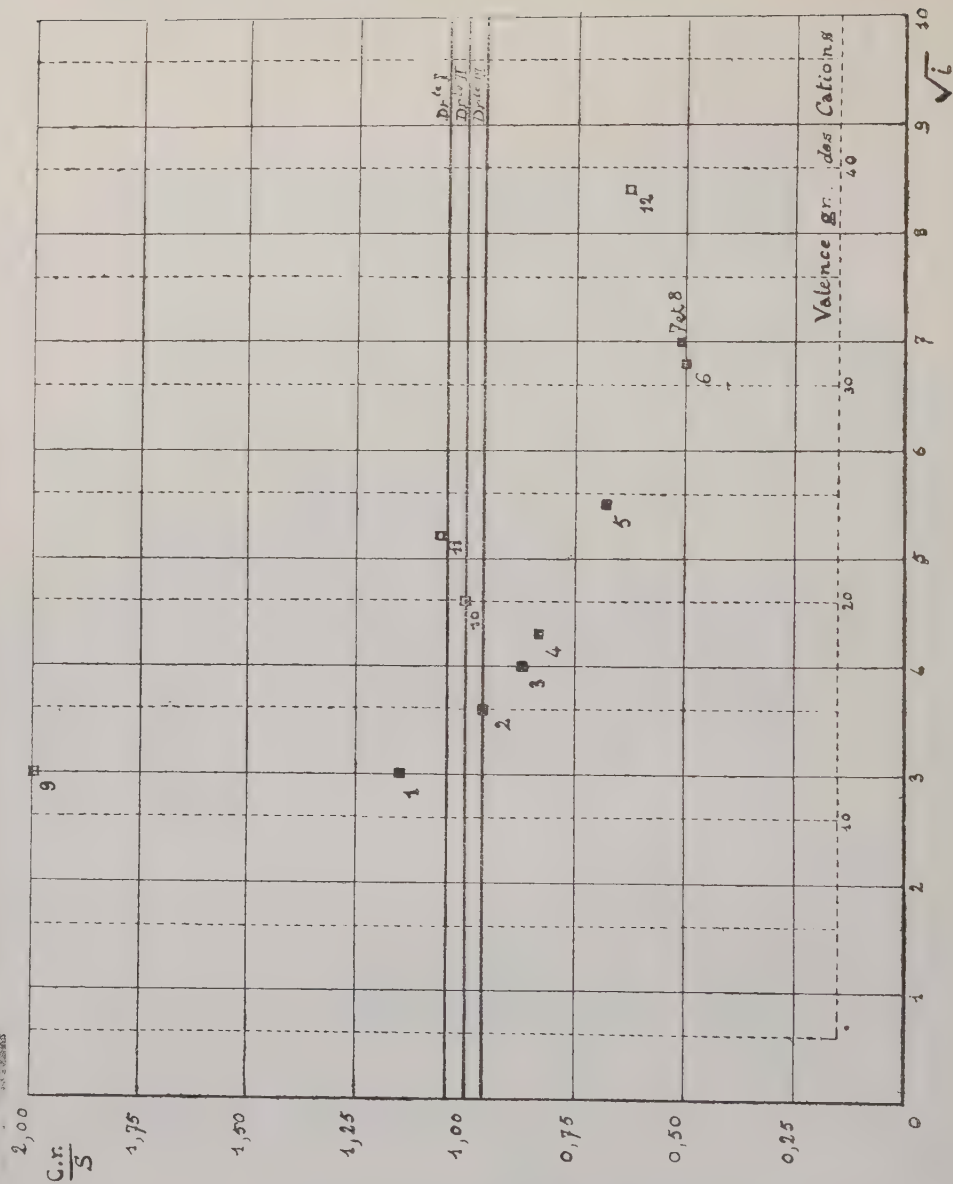
# RÉPARTITION HÉMO-RACHIDIENNE DE QUELQUES CONSTITUANTS Comparaison des valeurs des rapports théoriques à celles des rapports effectifs moyens normaux.

| SUBSTANCES                                               | Concentration<br>molaire moyenne<br>par litre d'eau de<br>plasma : S (1) | Concentration<br>molaire moyenne<br>par litre de L.C.R. :<br>c. r. | C. r.<br>Rapport —<br>S<br>Limites des variations | C. r.<br>Rapport —<br>théorique S<br>DONNAN | C. r.<br>Rapport —<br>théorique S<br>DERRIEN |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Acides aminés .....                                      | 0,0046                                                                   | 0,0016                                                             | 0,34 (moy.)                                       | 1                                           | —                                            |
| Créatinine .....                                         | 0,00019                                                                  | 0,00013                                                            | 0,38 — 0,68 — 0,98                                | 1                                           | 0,63                                         |
| Acide urique .....                                       | 0,0003                                                                   | 0,00015 (2)                                                        | 0,071 — 0,50 — 0,67                               | 1                                           | 0,51                                         |
| Urée.....                                                | 0,005                                                                    | 0,00435                                                            | 0,87 (moy.)                                       | 1                                           | 0,86                                         |
| Glucose .....                                            | 0,0058                                                                   | 0,003                                                              | 0,45 — 0,51 — 0,75                                | 1                                           | 0,50                                         |
| Chlorures (Cl <sup>-</sup> ) .....                       | 0,108                                                                    | 0,1247                                                             | 1,10 — 1,15 — 1,25                                | 1,04                                        | 1,16                                         |
| Phosphates (PO <sup>4</sup> H <sup>-</sup> ) .....       | 0,001                                                                    | 0,0005                                                             | 0,51 (moy.)                                       | 1,04                                        | 0,50                                         |
| Bicarbonates (CO <sup>3</sup> H <sup>-</sup> ) .....     | 0,025                                                                    | 0,                                                                 | 0,9 — 0,96 — 1,0                                  | 1,04                                        | 0,96                                         |
| Lactates (CH <sup>3</sup> -CHOH-COO <sup>-</sup> ) ..... | 0,0021                                                                   | 0,0017                                                             | 0,75 — 0,83 — 1,0                                 | 1,04                                        | 0,81                                         |
| pH.....                                                  | 7,35-7,40                                                                | 7,35-7,40                                                          | 1 (moy.)                                          | 0,96                                        |                                              |
| Sodium .....                                             | 0,135                                                                    | 0,142                                                              | 1,05 (moy.)                                       | 0,96                                        |                                              |
| Potassium .....                                          | 0,0043                                                                   | 0,0031                                                             | 0,63 (moy.)                                       | 0,96                                        |                                              |
| Magnésium .....                                          | 0,0006                                                                   | 0,0012                                                             | 1,2 — 2,0 — 2,1                                   | 0,96                                        |                                              |
| Calcium .....                                            | 0,0015                                                                   | 0,0015                                                             | 1                                                 | 0,96                                        |                                              |

TABLEAU IV.

(1) S est calculé en admettant qu'un litre de plasma contient en moyenne 944 cm<sup>3</sup> d'eau.

# RÉPARTITION HÉMO-RACHIDIENNE ET ÉQUILIBRES DE DONNAN.



1. Chlorures.
2. Carbonates.
3. Urée.
4. Créatinine.
5. Acide lactique.
6. Acide urique.
7. Phosphates.
8. Glucose.
9. Magnésium.
10. Calcium.
11. Sodium.
12. Potassium.

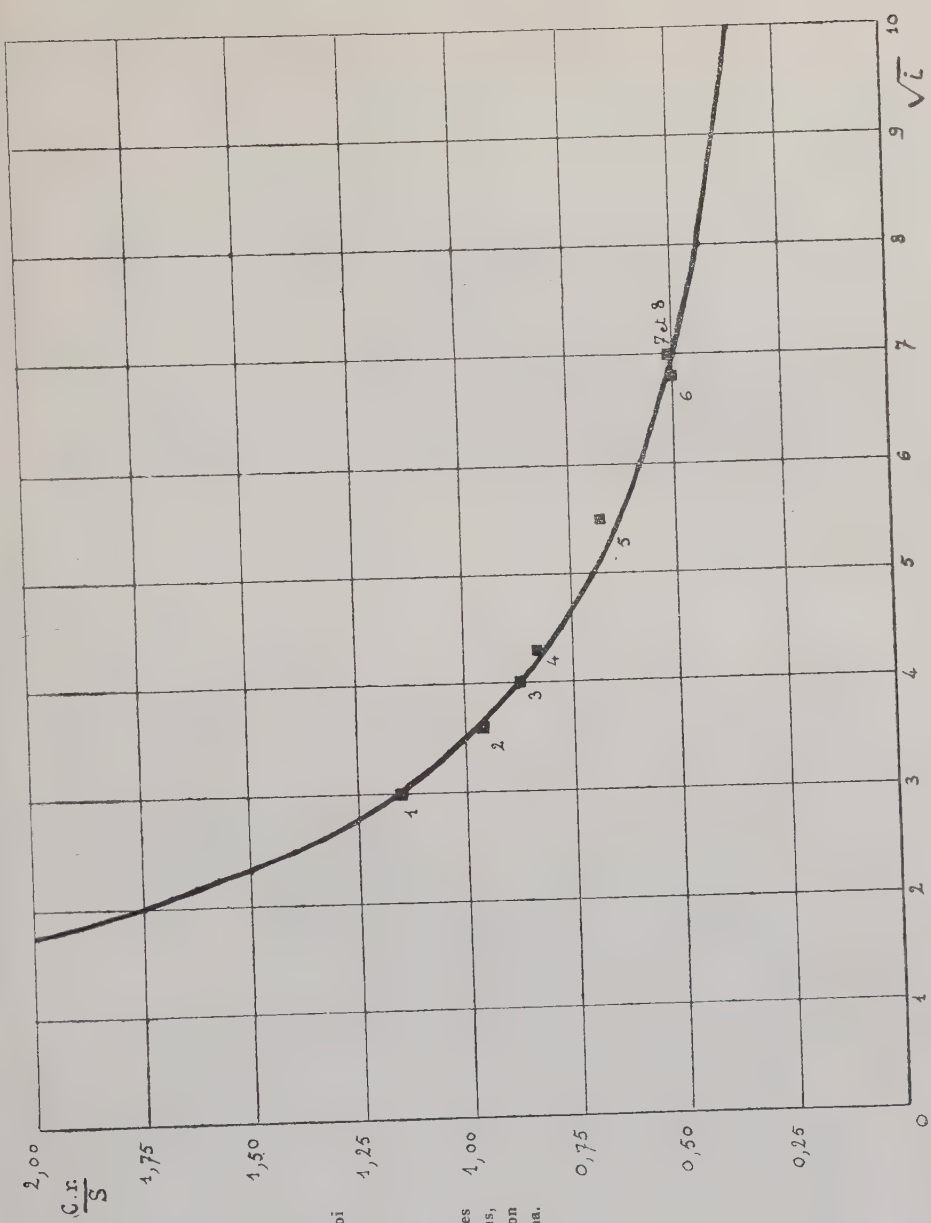
$Dr^{te} I, Dr^{te} II$  et  $Dr^{te} III$  représentent respectivement l'équilibre de Donnan pour les anions, les non-électrolytes et les cations d'après les données de Van Slyke, Wu et Mc Lean.

La répartition hémorachidienne des cations a été rapportée à une valence-gramme de chacun d'eux (voir p. 159).

Hyperbole représentative de la loi  
de E. Derrien :

$$\frac{C. r.}{S} = \frac{3,5}{\sqrt{i}}$$

Répartition des non-électrolytes et des  
électrolytes rapportés, comme ci-dessus,  
à la racine carrée de la concentration  
de leur solution isotonique au plasma.



GRAPHIQUE II

## DISCUSSION

Le tableau et les deux graphiques annexés à ce paragraphe montrent clairement :

1° Que l'équilibre sang-L. C. R. n'est pas du type des équilibres théoriques de DONNAN.

2° Que la loi de E. DERRIEN semble bien être à la base des échanges hémoméningés.

Il ne saurait, en effet, être question de mettre sur le compte du hasard l'accord tout à fait remarquable qui existe entre les données théoriques et expérimentales relatives à ces échanges.

En outre, il y a lieu de noter que la détermination des valeurs expérimentales moyennes<sup>1</sup> des rapports C. r.

— a été faite principalement à l'aide des travaux  
S  
d'auteurs américains s'attachant à montrer qu'il existe entre ces deux humeurs un équilibre de DONNAN.

Les résultats de l'étude précédente sont, d'ailleurs, en parfaite harmonie avec les travaux de TESCHLER<sup>2</sup> et de FREMONT-SMITH<sup>3</sup> et ses collaborateurs qui, en accord avec MESTREZAT [84], concluent à l'égalité de

1. Ces valeurs sont généralement acceptées à l'heure actuelle.

2. Voir N° 190 de l'Index bibliographique « Physiologie ».

3. Voir N° 77 de l'Index bibliographique « Physiologie ».

*pression osmotique du sérum et du L. C. R.* Il ne s'agit là, il est vrai, que de mesures indirectes (les seules possibles) consistant à déterminer les points cryoscopiques de ces deux humeurs. Des très nombreuses déterminations effectuées par FREMONT-SMITH et ses collaborateurs, 60 % montrent l'égalité de l'abaissement cryoscopique  $\Delta$  à  $0,005^{\circ}$  C. près ; dans 20 % des cas, la différence de température de congélation n'a pas excédé  $0,015^{\circ}$  C. et la divergence la plus marquée a été de  $0,037^{\circ}$  C.

Mais le degré d'approximation de cette méthode est-il suffisant pour permettre d'apprécier, le cas échéant, la différence de pression osmotique du sérum et du L. C. R. prévue par VAN SLYKE, WU et Mc. LEAN à partir de la loi de DONNAN ?

De la formule  $\omega = 12 \Delta$  qui relie les abaisséments cryoscopiques  $\Delta$  aux pressions osmotiques  $\omega$ , on déduit qu'un abaissement du point de congélation de  $0,001^{\circ}$  C. correspond environ à  $12 \times 0,001 = 0,012$  atmosphère, c'est-à-dire 120 mm. d'eau.

Il s'ensuit que lorsque le sérum et le L. C. R. ont des  $\Delta$  sensiblement égaux, à  $0,005^{\circ}$  C. près, leurs pressions osmotiques peuvent différer de  $5 \times 120 = 600$  mm. d'eau, ou d'environ 50 mm. de mercure.

Or, d'après les travaux de STARLING, SORENSEN, SCHADE et CLAUSSEN, etc., la pression osmotique propre des protéines sériques n'introduit entre le L. C. R. et le sérum qu'une différence de pression osmotique de 20 mm. de mercure à laquelle vient s'ajouter d'après VAN SLYKE et ses collaborateurs [115], une

différence de pression théorique, de l'ordre de 5 mm. de mercure, due à l'inégale répartition des ions diffusibles et calculée à partir de la loi de DONNAN.

L'approximation de la méthode cryoscopique est donc insuffisante pour permettre d'affirmer l'égalité osmotique du sérum et du L. C. R.

Mais si l'on rapproche ces résultats de ceux des travaux de HAMILTON [53] qui montrent que *la concentration molaire en électrolytes totaux est la même* dans les deux humeurs considérées, et de ceux de l'étude précédente qui montrent bien que l'équilibre sang-L. C. R. n'est nullement gouverné par la loi de DONNAN, cet ensemble de faits constitue un argument sérieux en faveur de *l'équilibre osmotique du système hémoliquidien*.

D'autre part, il a été montré par FLEXNER (voir p. 106, et note) que le L. C. R. ne pouvait être considéré comme le résultat d'une « ultra-filtration » du plasma <sup>1</sup>.

Il suffit, d'ailleurs, de comparer la composition d'ultra-filtrats du sérum et la composition du L. C. R. d'un même sujet, pour se convaincre de l'absence de toute analogie (le cas du calcium mis à part).

*Il apparaît donc que les échanges hémoméningés sont bien liés à des phénomènes d'équilibration osmo-*

1. Il est possible cependant que de pareils phénomènes d'ultra-filtration interviennent lorsque la pression hydrostatique du sang devient brusquement supérieure à celle du L. C. R.

De là l'intérêt de l'étude de la composition du L. C. R. en voie de renouvellement après ponction.

tique, la valeur à l'équilibre du rapport des concen-

trations  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  d'une substance dialysable étant fonc-

tion de sa vitesse de diffusion, c'est-à-dire de sa masse moléculaire et de son degré de dissociation.

Et, à ce propos, il est intéressant de noter que, même dans le cas des cations auxquels l'équation de E. DERRIEN n'est pas directement applicable, il semble exister une certaine relation entre la valeur du rapport hémoméningé et la masse atomique.

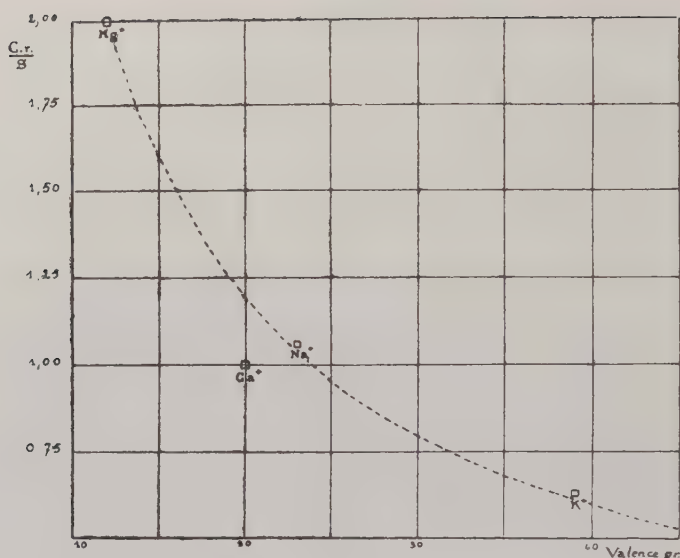
Parmi ces cations les uns sont monovalents ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), les autres divalents ( $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ). Il ne sera donc possible de les comparer qu'en prenant une valence-gr. de chacun d'eux. Portons en abscisse les va-

lences-gr. et en ordonnée les rapports  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  expérimentaux (voir graphique page 160).

Il est curieux de remarquer que les points Mg, Na et K se trouvent sensiblement sur une hyperbole d'équation :

$$\frac{\text{C. r.}}{\text{S}} = \frac{24}{\text{Val. gr.}}$$

La distribution du Na, d'autre part, semble bien être liée à celle du Cl. Il suffit, en effet, d'un coup d'œil sur le tableau IV pour s'apercevoir que  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CO}^3\text{H}^-$  et  $\text{Na}^+$  sont et de beaucoup, les ions les plus abondants dans le L. C. R. comme dans le plasma.



GRAPHIQUE III

On peut donc admettre que la quasi-totalité des ions  $\text{Cl}^-$  et  $\text{CO}_3\text{H}^-$  correspondent à du  $\text{NaCl}$  et à du  $\text{CO}_3\text{HNa}$ . Dans ces conditions, la répartition du sodium entre le plasma et le L. C. R. doit être directement fonction de la répartition des anions  $\text{Cl}^-$  et  $\text{CO}_3^-$  entre ces deux humeurs. En conservant les concentrations moléculaires fournies par le tableau, le résultat est immédiat :

$$\frac{[\text{Na}^+] \text{C.r.}}{[\text{Na}^+] \text{S}} = \frac{[\text{Cl}^-] \text{C.r.} + [\text{CO}_3\text{H}^-] \text{C.r.}}{[\text{Cl}^-] \text{S} + [\text{CO}_3\text{H}^-] \text{S}}$$

$$= \frac{0,124 + 0,023}{0,108 + 0,025} = 1,10.$$

Cette valeur est légèrement supérieure à celle du rapport expérimental : 1,05. Cela provient uniquement du fait que nous avons supposé que tous les ions  $\text{Cl}^-$  et tous les ions  $\text{CO}^3\text{H}^-$  correspondaient à du  $\text{ClNa}$  et à du  $\text{CO}^3\text{HNa}$  ; ce qui n'est pas tout à fait exact : en effet, la concentration molaire ainsi calculée pour le Na C. r. est égale à 0,147, alors qu'en réalité le chiffre expérimental moyen est 0,142 ; pour le NaS, elle est égale à 0,133 au lieu de 0,135, valeur expérimentale moyenne. L'accord est toutefois extrêmement intéressant et justifie parfaitement l'introduction dans la relation de E. DERRIEN, des concentrations isotoniques des solutions de  $\text{NaCl}$  et de

$\text{CO}^3\text{HNa}$  pour le calcul des rapports  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  théoriques

des chlorures et des bicarbonates.

Quant à l'étude de la répartition hémoméningée du calcium, elle apporte, de même, des résultats semblant justifier dans une certaine mesure l'évaluation qualitative et quantitative des phosphates inorganiques sériques rapportée pages 139-144.

On a vu que la valeur du rapport  $\frac{\text{Ca C. r.}}{\text{Ca S}}$  est voi-

sine de l'unité, les 0 gr. 060 de calcium que contient le L. C. R. normal correspondant aux 0 gr. 060 de calcium sérique dialysable.

J'ai été amené à écrire que les  $\frac{2}{3}$  de ce calcium sérique libre étaient vraisemblablement sous forme de  $(\text{PO}^4)^2\text{Ca}^3$ . Il y aurait donc environ 0 gr. 109 de phosphate tricalcique par litre d'eau de sérum, ce

qui implique, d'après la relation de E. DERRIEN, une concentration dans le L. C. R. égale à :

$$\text{C. r.} = K \frac{S}{\sqrt{i}} = 3,5 \times \frac{0,109}{\sqrt{93}} = 0 \text{ gr. } 039$$

de  $(\text{Po}^4)^2 \text{Ca}^3$  par litre de L. C. R.

La proportion de phosphate tricalcique ionisé est absolument négligeable, cela a déjà été montré ; à ces 0 gr. 039 de phosphate tricalcique correspondent donc 0 gr. 015 de Ca non ionisé. La proportion de ce calcium non ionisé au calcium liquidien total est de 0 gr. 015 pour 0 gr. 060, c'est-à-dire 25 %. Ce résultat prend un intérêt tout particulier si on le rapproche des récents travaux de Mc. LEAN et HASTINGS [78] montrant par des voies expérimentales *que seulement 20 % environ du calcium liquidien total ne sont pas ionisés.*

Le problème de la répartition hémoliquidienne du calcium peut donc se schématiser de la manière suivante :

TABLEAU V

| Calcium diffusible |           |                               |           |
|--------------------|-----------|-------------------------------|-----------|
|                    | Sérum     |                               | L. C. R.  |
| non-ionisé .....   | 0 gr. 040 | $(\text{Po}^4)^2 \text{Ca}^3$ | 0 gr. 015 |
| ionisé .....       | 0 gr. 020 | ?                             | 0 gr. 045 |
| total .....        | 0 gr. 060 |                               | 0 gr. 060 |

Quels sont les facteurs de la répartition du calcium ionisé entre le sérum et le L. C. R. ? Il n'existe pas, à ma connaissance, de réponse satisfaisante à cette question.

Je me propose, si les circonstances me le permet-

tent, de poursuivre cette étude de la répartition dialytique des anions et des cations sur le plan de la physico-chimie pure comme sur le plan biologique.

Pour en revenir au sujet qui nous occupe, il y a lieu de noter encore que, par la loi de E. DERRIEN, s'expliquent fort bien les résultats obtenus par les auteurs américains, à savoir :

1° Que les échanges qui se produisent entre le plasma et le L. C. R. s'écartent davantage des équilibres de DONNAN que ceux qui se font entre le plasma et les humeurs dérivées pathologiques, à savoir : liquide d'œdème, liquide d'ascite, etc.

2° Que le L. C. R. ne reflète les modifications de la composition sanguine qu'avec plus d'inertie que les humeurs précitées.

En effet, le L. C. R., *humeur dérivée physiologique*, effectue son équilibration osmotique avec le plasma à travers des membranes nettement moins lâches, moins perméables que les *transsudats pathologiques*.

On sait, en effet, que ces derniers prennent naissance au cours de stases veineuses, au cours d'hydrémie, au cours d'inflammations, etc., toutes causes qui tendent, par excès de pression hydrostatique ou osmotique, ou par irritation, à accroître la perméabilité vasculaire. La meilleure preuve en est que ces liquides sont généralement plus albumineux que le L. C. R., et que, d'après l'observation même des auteurs américains, ils accusent bien plus tôt les variations de composition du plasma.

La perméabilité vasculaire pathologique ainsi réalisée étant supérieure à la perméabilité vasculaire

méningée normale, il s'ensuit évidemment une tendance à l'égalisation des taux de concentration des constituants communs aux humeurs considérées; il se produit, pourrait-on dire, une tendance à l'équilibration osmotique « immédiate », par opposition à l'équilibration « médiate » qui s'opère lorsque la membrane est plus serrée, dans le cas du système sanguin. C. R. par exemple. En conséquence, et cela est

d'observation courante, le rapport  $\frac{\text{chlorures}_{\text{Liquide}}}{\text{chlorures}_{\text{Plasma}}}$ , nettement abaissé, se rapproche de l'unité, tandis que le rapport  $\frac{\text{glucose}_{\text{Liquide}}}{\text{glucose}_{\text{Plasma}}}$  s'élève au contraire notablement tendant, lui aussi, vers l'unité.

Les valeurs des rapports de concentration des divers constituants se rapprochent ainsi des valeurs théoriques calculées à partir de l'équation de VAN SLYKE, WU et Mc. LEAN et qui, on le sait, sont justement très voisines de 1.

Dès lors, l'équilibre des systèmes plasma-transsudats « *semble* » être du type des équilibres de DONNAN, alors qu'en réalité il ne s'agit, là encore, que de phénomènes de diffusion auxquels la loi de E. DERRIEN est vraisemblablement applicable. Il suffit, pour cela, de modifier convenablement les valeurs de K, **constantes** qui introduisent dans la relation de E. DERRIEN, outre l'action de présence des albumines sériques, le facteur « coefficient de membrane », ou « coefficient de diffusibilité » propre à chaque substance (voir p. 226 une tentative faite dans ce sens).

## CONCLUSION

1. — En conséquence il apparaît nettement que les équilibres de DONNAN ne peuvent être invoqués pour l'interprétation des échanges hémorachidiens.

Il est intéressant de noter, à ce propos, l'opinion exprimée récemment par J. DUCLAUX dans la préface de son « traité de chimie-physique appliquée à la biologie » :

« Les tissus vivants offrant de nombreux exemples de tels systèmes (liquides séparés par une membrane hémiperméable), la théorie de DONNAN présente pour les physiologistes un grand intérêt, et elle a été adoptée sans discussion par la plupart d'entre eux qui, séduits par sa forme mathématique, y ont vu une expression définitive de la vérité. Elle est maintenant devenue un *Credo*, au point que beaucoup de biologistes n'osent plus rien faire sans s'y rapporter, semblables au musulman qui se met à tout moment sous la protection d'Allah. Or, malheureusement, cette théorie est inapplicable, parce que les hypothèses sur lesquelles elle est fondée ne correspondent à aucune réalité.

Des conséquences qu'on a cru pouvoir en tirer, aucune ne tient debout; son application, loin d'être utile, a retardé de dix ans peut-être le progrès de nos connaissances ».

La seule objection que l'on puisse faire à cette manière de voir est que, les bases thermodynamiques de

la loi de DONNAN étant, à vrai dire, difficilement attaquables, il serait peut-être préférable d'interpréter les déboires auxquels a conduit l'introduction de cette théorie en biologie, en admettant qu'elle n'est pas applicable à de pareils phénomènes. Peut-être y aurait-il lieu d'en voir la raison dans le fait que la loi de DONNAN, qui prévoit les conditions de l'équilibre statique de membrane vers lequel tend, *lorsqu'on l'abandonne à lui-même*, un système composé de deux solutions dont l'une contient un électrolyte non diffusible, n'est pas applicable *au cas où l'un des fluides au moins se renouvelle et se déplace avec une certaine rapidité le long de la membrane*.

De pareils équilibres de membrane comportant un facteur dynamique circulatoire n'ont pas été étudiés *in vitro*, à ma connaissance tout au moins.

Ces recherches, que j'ai l'intention d'entreprendre incessamment, me paraissent offrir un intérêt incontestable, étant donné qu'il résulte encore de la présente étude que :

**2. — La loi dynamique de E. DERRIEN constitue la meilleure et la plus simple interprétation de l'équilibre hémorachidien normal.**

L'étude physio-pathologique ébauchée au chapitre suivant va d'ailleurs fournir de nouveaux arguments en faveur de cette manière de voir.

## CHAPITRE V

### ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

L'étude précédente a montré que chez les sujets normaux à jeun et au repos, c'est-à-dire dans les meilleures conditions d'équilibration humorale, la répartition entre le plasma et le L. C. R. des constituants dialysables plasmatiques obéit très sensiblement à la loi de E. DERRIEN. Cette loi paraît donc bien traduire l'essentiel du mécanisme de ces échanges dialytiques.

Laissons maintenant de côté l'étude des rapports expérimentaux « moyens » normaux qui, on s'en souvient, a été poursuivie dans le but de déterminer avec la meilleure approximation possible, la répartition hémorachidienne des divers constituants *à l'équilibre*.

Ce sont justement les causes perturbatrices que nous avons tenté d'éliminer ainsi, que nous allons, au contraire, essayer de discerner maintenant, par l'étude physio-pathologique des *cas particuliers*.

Il ne faut pas perdre de vue, en effet, que le mécanisme simple proposé par E. DERRIEN pour l'interprétation des échanges dialytiques joue au sein d'un *système vivant* oscillant constamment autour d'un

état d'équilibre instable, à travers des *parois vivantes* dont les propriétés sont, de ce fait, multiples et variables.

Pour la clarté de l'exposition, je vais donc envisager successivement les causes et les effets des variations physio-pathologiques de S, C. r. et K, les trois variables de la relation de E. DERRIEN pour chaque substance considérée <sup>1</sup>:

$$\text{C.r.} = \text{K} \frac{\text{S}}{\sqrt{\text{i}}}$$

Mais avant toute autre considération, il est indispensable de préciser d'abord le point suivant :

1. L'absence de dosage des protéïdes sanguins dans la plupart des cas cités en exemple au cours de ce chapitre m'obligera, sauf mention spéciale, à exprimer les concentrations par litre d'humeur considérée.

## I. — INERTIE DES ECHANGES HEMO-MENINGES

Une des conséquences de la loi de E. DERRIEN, basée sur les vitesses de diffusion relatives des divers constituants plasmatiques est que, lors d'une varia-

tion de S, l'équilibre  $\frac{C. r.}{S}$  théorique ne peut être rétabli qu'au bout d'un temps  $t$  qui est notamment fonction de la vitesse de diffusion de la substance considérée, c'est-à-dire inversement proportionnel à  $\sqrt{i}$ . Il y a tout lieu de penser que l'expression de ce retard doit être une équation logarithmique. J'étudie actuellement ce problème avec R. SEIGNEURIN. Quoi qu'il en soit, la théorie permet d'ores et déjà de prévoir que l'équilibre hémorachidien de l'urée tendra à se rétablir sensiblement plus vite, lors d'une modification de l'azotémie, que celui du glucose lorsque la glycémie varie.

On trouve la confirmation expérimentale de ces déductions théoriques dans les travaux de BIERRY et LALOU, de RISER, LABORDE et MERIEL, etc...

BIERRY et LALOU [2], les premiers, ont montré chez le chien que :

1° L'hyperglycémie provoquée entraîne, avec un retard notable, de l'hyperglycorachie.

2° Le taux de la glycémie revient plus vite à la normale que le taux de la glycorachie ; de sorte que

pendant un certain temps, la glycorachie est supérieure à la glycémie.

Ces auteurs insistaient déjà sur l'utilité de comparer les résultats des dosages effectués dans le sang et dans le L. C. R., en donnant à titre d'exemple le cas d'un diabétique chez lequel ils avaient trouvé une glycémie de 5 gr. 38 et une glycorachie de 2 gr. 70 par litre.

Les travaux de RISER et ses collaborateurs imposent des conclusions analogues.

C'est ainsi que dans leur mémoire sur « le mécanisme de la glycorachie », RISER et MERIEL [38] insistent à juste titre sur la lenteur des échanges hémorachidiens, lenteur telle, qu'une variation brusque et passagère, même si elle est importante, du taux de la glycémie, influence beaucoup moins la glycorachie qu'une modification moins accentuée mais plus durable. Ces auteurs montrent, en effet, que l'injection intraveineuse de hautes doses de glucose (40, 60 et 80 gr.) entraîne dès la fin de l'injection une hyperglycémie considérable pouvant atteindre 4 à 6 gr. par litre, alors que chez des individus normaux la glycorachie n'est pas modifiée d'une façon sensible au cours des 10 minutes qui suivent l'injection. Ce n'est qu'à partir de la 15<sup>e</sup> minute environ que le taux du sucre s'élève lentement et progressivement dans le L. C. R. à condition que la glycémie soit encore suffisamment élevée (aux environs de 2 gr. par litre) et que son retour à la valeur initiale ne soit pas trop brusque.

Cette lenteur des échanges existe aussi bien pour

la pénétration du glucose dans le L. C. R. que pour son élimination hors des espaces sous-arachnoïdiens lorsque le taux de la glycémie est retombé à sa valeur normale.

En voici un exemple :

Ramollissement cérébral chez une femme de 43 ans, liquide normal ; elle reçoit 60 gr. de glucose dans une veine ; une heure après la glycorachie est passée de 0 gr. 78 à 1 gr. 14 par litre ; elle est à 0 gr. 97 trois heures après, 0 gr. 95 quatre heures après. La glycémie est revenue au chiffre primitif trois heures après le début de l'injection.

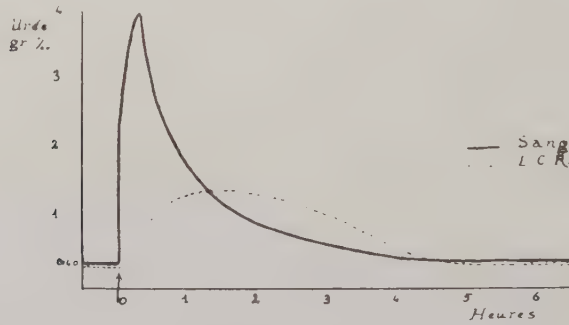
L'allure générale des échanges hémoméningés de l'urée, consécutifs à l'hyperazotémie provoquée, est tout à fait analogue. La seule différence est que, dans ce cas, l'inertie des échanges est moins considérable.

RISER et LABORDE [31]<sup>1</sup>, qui ont bien étudié ces phénomènes chez le chien, ont montré que l'hyperurorachie se déclare dès la 10<sup>e</sup> minute qui suit le début de l'injection intraveineuse d'urée (0 gr. 75 par kg d'animal), et qu'elle atteint d'emblée des valeurs assez élevées ; continuant à augmenter, elle passe par un maximum entre la deuxième et la quatrième heure, puis décroît lentement pour revenir à la normale. Dans le sang, au contraire, l'injection entraîne une ascension brutale et considérable du taux de l'urée, mais au cours de la première heure la chute uréique est rapide.

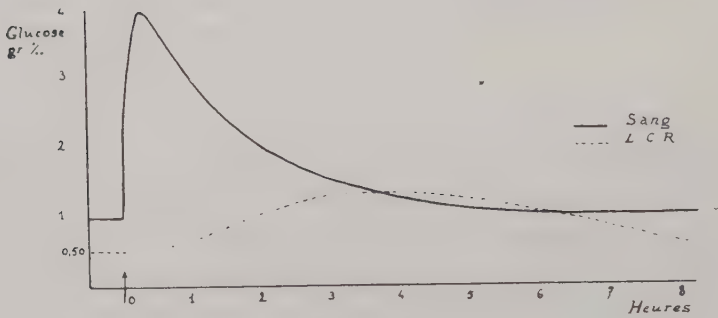
Le décalage des variations de l'azotémie et de l'u-

1. Voir aussi N° 36 et 167 de l'index bibliographique « Physiologie ».

réorachie ressort nettement du graphique IV établi schématiquement d'après l'ensemble des données de LABORDE et de RISER.



GRAPHIQUE IV



GRAPHIQUE V

En opposant à ce graphique celui des variations de la glycémie et de la glycorachie que l'on peut établir d'après les données de BIERRY et LALOU et de RISER et MERIEL (graphique V), il apparaît clairement que les échanges hémorachidiens du sucre se font avec une inertie plus accentuée que celle des échanges de l'urée.

Les faits, là encore, confirment donc bien la théorie de E. DERRIEN.

Il est à peine utile d'insister sur l'importance pratique de ces notions. Le phénomène dont il vient d'être question constitue évidemment un facteur perturbateur de première importance puisqu'il joue chaque fois que des causes physiologiques ou pathologiques entraînent des variations de concentration d'un ou plusieurs constituants plasmatiques.

## II. — INFLUENCE DES VARIATIONS DE S

### C. r. SUR LE RAPPORT $\frac{\quad}{S}$

Je me limiterai, au cours de ces paragraphes, à l'étude du *glucose*, de l'*urée*, des *chlorures* et des *bicarbonates*; ce sont, en effet, les principaux constituants du L. C. R.

### 1. — Glucose

Le taux normal de la glycémie peut être modifié soit par des causes physiologiques, soit par des causes pathologiques.

Les premières peuvent être schématisées comme suit :

#### A. — Variations physiologiques :

|                |                             |
|----------------|-----------------------------|
| Hypoglycémies  | Jeune.                      |
|                | ( Digestives (Alimentaires) |
| Hyperglycémies | ( Emotives.                 |
|                | ( A frigore.                |

Le taux de la glycémie étant sous la dépendance d'un mécanisme régulateur, ses variations physiologiques sont essentiellement *transitoires* (hypoglycémie du jeune excepté).

Elles entraînent, par cela même, des perturbations temporaires du rapport  $\frac{\text{glucose C. r.}}{\text{glucose S}}$ .

Certaines, telles que les modifications de la glycémie au cours de la digestion pourront être évitées en pratiquant les ponctions veineuse et rachidienne chez des sujets à jeun. Il sera, par contre, difficile de se mettre à l'abri des *hyperglycémies émotives* qui peuvent se produire à l'occasion de ces ponctions, ainsi que l'ont montré E. DERRIEN et H. PIÉRON [20].

Ces auteurs ont procédé de la manière suivante :

« Un malade devant subir une ponction lombaire, avant qu'il en soit averti, une prise de sang lui était faite à la veine du pli du coude. Aussitôt après on le prévenait, et on lui faisait la ponction. Enfin, la ponction terminée, une deuxième prise de sang était faite (opération effectuée le matin à jeun, entre 9 et 10 heures, durée de trente minutes environ en tout).

L'annonce de la ponction imminente et la ponction elle-même engendrèrent chez la plupart des individus une émotion plus ou moins vive, se traduisant chez quelques-uns par des réactions diverses, parfois violentes, protestations, cris, agitation, pleurs, etc., et chez d'autres par des signes discrets et légers, accélération respiratoire, tremblement peu marqué.

Voici, ci-dessous, pour 16 sujets, les valeurs de la glycémie (en gr. par litre) avant et après ponction, la différence de ces deux valeurs (négative chez les deux P. G.), le taux du sucre du L. C. R. (en gr. par litre), enfin le rapport hémoméningé obtenu en rapportant la glycorachie à la glycémie initiale, puis à la glycémie terminale :

TABLEAU VI

| Noms     | Diagnostic                | Glycémie      |                | Différence |        | Glyco-<br>rachie | Rapport<br>hémo-méningé |               |
|----------|---------------------------|---------------|----------------|------------|--------|------------------|-------------------------|---------------|
|          |                           | Ini-<br>tiale | Termi-<br>nale | Absolue    | p. 100 |                  | Ini-<br>tial            | Termi-<br>nal |
| Ga....   | P. G.                     | 1,0           | 0,95           | — 0,05     | — 5,0  | 0,55             | 0,55                    | 0,57          |
| Ba ....  | P. G.                     | 1,24          | 1,20           | — 0,04     | — 3,2  | 0,64             | 0,51                    | 0,53          |
| Ou ....  | Imbécile                  | 1,31          | 1,31           | 0          | 0      | 0,70             | 0,53                    | 0,53          |
| Da....   | Imbécile                  | 1,01          | 1,02           | + 0,01     | + 1,0  | 0,57             | 0,56                    | 0,56          |
| Mat....  | Commotion légère          | 1,0           | 1,0            | 0          | 0      | 0,65             | 0,65                    | 0,65          |
| Poi .... | Epilepsie coléreuse       | 1,16          | 1,17           | + 0,01     | + 0,08 | 0,80             | 0,68                    | 0,68          |
| Vic .... | Epilepsie coléreuse       | 0,96          | 1,0            | + 0,04     | + 4,1  | 0,73             | 0,76                    | 0,73          |
| Miq ...  | Ancien commotionné        | 1,0           | 1,03           | + 0,03     | + 3,0  | 0,84             | 0,84                    | 0,81          |
| Dev....  | Dégénéré coléreux         | 1,0           | 1,06           | + 0,06     | + 6,0  | 0,70             | 0,70                    | 0,66          |
| Danc...  | Commotionné émotionné     | 0,98          | 1,08           | + 0,10     | + 10,2 | 0,69             | 0,70                    | 0,63          |
| Ver....  | Délire anxieux            | 1,06          | 1,26           | + 0,20     | + 18,8 | 0,73             | 0,68                    | 0,57          |
| Jau .... | Commotionné émotionné     | 1,25          | 1,46           | + 0,21     | + 16,8 | 0,73             | 0,60                    | 0,50          |
| Lefs ... | Débile épilept. émotionné | 1,0           | 1,25           | + 0,25     | + 25,0 | 0,66             | 0,66                    | 0,53          |
| Leg. ... | Délire anxieux            | 0,85          | 1,27           | + 0,42     | + 49,4 | 0,75             | 0,88                    | 0,59          |
| Lan ...  | Tabétique spasmodique     | 1,0           | 1,20           | + 0,20     | + 20,0 | 0,60             | 0,60                    | 0,50          |
| Pur .... | Tabétique                 | 1,32          | 1,60           | + 0,28     | + 21,2 | 0,80             | 0,60                    | 0,50          |

« Certains sujets n'ont présenté aucune émotion ; ce sont les deux paralytiques généraux, les deux imbéciles, et le commotionné léger, chez qui l'ensevelissement par un obus n'avait déjà entraîné aucune réaction émotionnelle. Il n'y a de réaction hyperglycémique chez aucun d'eux et il y aurait même tendance à une hypoglycémie consécutive chez les deux P. G.

Chez les trois individus à réaction coléreuse (deux épileptiques et un dégénéré amoral), qui ont présenté de l'agitation, les réactions sont très faibles sinon même douteuses (0,01, 0,03 et 0,06). Enfin chez un vieux soldat, ancien commotionné, émotif (agité et pleurant) avec réactions niaises d'allure démentielle, la réaction reste également minime (0,04).

Toutes ces réactions peuvent être considérées comme négligeables, étant donné que la méthode de dosage utilisée ne permet pas de donner avec exactitude la seconde décimale.

Chez les deux tabétiques, la réaction hyperglycémique, en revanche, est forte (0 gr. 20 et 0 gr. 28).

Dans le groupe des émotionnés et anxieux, il y en a deux qui ont présenté des manifestations réactionnelles, qui ont crié, se sont agités, Danc... et Ver...; leur réaction a été de 0,10 et 0,20 ; « enfin trois, visiblement émus, fortement impressionnés, luttèrent pour vaincre leur résistance, inhiber leur réaction, ils ont donné des réactions hyperglycémiques fortes ou très fortes, de 0,21 (Jan...), 0,25 (Lep...) et 0,42 (Leg...).

Dans ce dernier cas, la glycémie a augmenté de 50 % ».

« Entre les deux prises de sang, il s'écoulait un quart d'heure environ, et dix minutes entre le début de la ponction et la deuxième prise. Or, si l'on compare la glycorachie à la glycémie, on constate que toutes les fois qu'il y a réaction hyperglycémique, c'est avec le second taux du sucre du sang que le sucre du L. C. R. se montre dans un rapport plus proche de la normale.

« Ceci indique une hyperglycorachie d'origine émotionnelle et qui, étant donné les caractéristiques du chimisme hémoméningé, ne peut être que la conséquence de l'hyperglycémie émotive.

« Est-ce l'émotion immédiate (première prise de sang et ponction lombaire) qui s'est traduite déjà dans l'augmentation du sucre rachidien par un rétablissement rapide de l'équilibre hémoméningé, ou bien y a-t-il là un témoin d'une première émotion (au moment de l'appel du malade) ayant entraîné une hyperglycémie passagère, c'est ce qu'il n'est pas possible de décider avec certitude ».

Du fait du retard signalé précédemment, dans la réalisation de l'équilibre glucosique, il y a tout lieu de penser que la seconde interprétation est la plus vraisemblable.

« Quoi qu'il en soit, on a réellement à faire à une réaction glycorachique secondaire, d'origine émotionnelle, et que l'on pouvait d'ailleurs prévoir ».

Il y a donc lieu de noter l'existence d'une hyperglycorachie fonctionnelle consécutive à une réaction hyperglycémique d'autant plus marquée que l'émotion ressentie par le sujet a été plus forte, et qu'il a mieux refoulé ses sensations. Ces notions devront être présentes à la mémoire lors de l'interprétation de certaines hyperglycorachies.

Variations physiologiques du taux de la glycémie, inertie des échanges hémoméningés, constituent des facteurs perturbateurs responsables, pour une certaine part, des oscillations du rapport hémorachidien du glucose autour de sa valeur d'équilibre chez

des sujets aux méninges normales et à système hémoglyco-régulateur normal.

En voici quelques exemples :

TABLEAU VII

| DIAGNOSTIC                  | Glucose C.r. | Glucose S | Glucose C.r. | Auteurs            |
|-----------------------------|--------------|-----------|--------------|--------------------|
|                             | par litre    | par litre | Glucose S    |                    |
|                             |              |           |              | — 6 —              |
| Polynévrite .....           | 0,83         | 1,56      | 0,53         | E. Derrien [19].   |
| Convalescence de typhoïde . | 0,70         | 1,37      | 0,51         |                    |
| Sciatique.....              | 0,61         | 1,15      | 0,53         |                    |
| Lombalgies .....            | 0,66         | 1,30      | 0,50         |                    |
| — .....                     | 0,75         | 1,40      | 0,53         |                    |
| Dyspepsie douloureuse ..... | 0,57         | 1,05      | 0,54         |                    |
| Zona.....                   | 0,69         | 1,25      | 0,55         |                    |
| Fracture vertébrale.....    | 0,50         | 0,87      | 0,57         |                    |
| Idiot .....                 | 0,57         | 1,02      | 0,56         |                    |
| Colpopérinéoraphie.....     | 0,51         | 1,00      | 0,51         | L. Servantie [42]. |
| Double hernie .....         | 0,60         | 0,95      | 0,63         |                    |
| Hysteroptexie .....         | 0,56         | 1,02      | 0,54         |                    |
| Hernie .....                | 0,62         | 1,18      | 0,52         |                    |
| Adénite inguinale.....      | 0,50         | 0,95      | 0,52         |                    |
| Hernie inguinale .....      | 0,59         | 1,05      | 0,56         |                    |
| Hernie .....                | 0,59         | 1,11      | 0,53         |                    |

B. — *Variations pathologiques :*

Il n'y a pas lieu d'énumérer ici les nombreuses causes pathologiques susceptibles d'entraîner des modifications de la glycémie.

Qu'il suffise de dire que les modifications en « hy-

per » sont les plus considérables et qu'à ce titre elles nous intéressent plus directement puisque la question qui se pose maintenant est de savoir si, la glycémie étant maintenue à un taux nettement différent du taux physiologique, la glycorachie a subi une modification proportionnelle, c'est-à-dire telle que le rapport  $\frac{\text{glucose C. r.}}{\text{glucose S}}$  conserve sa valeur normale et théorique.

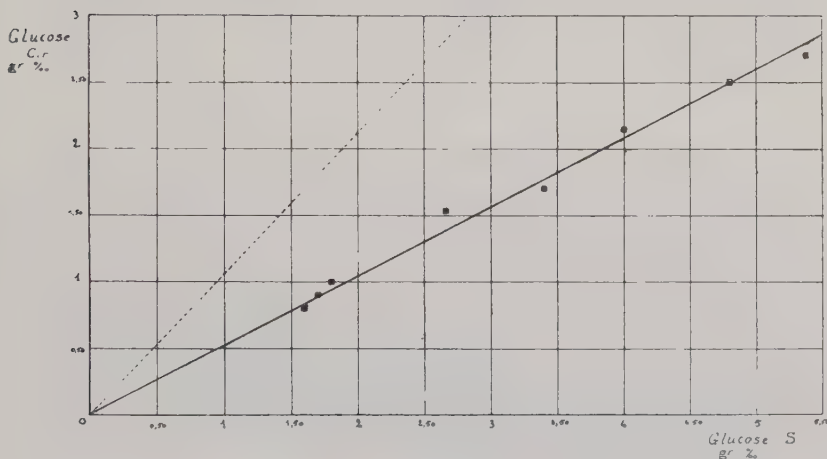
Ce sont, en particulier, les cas d'*hyperglycémie permanentes* (diabétiques ou non-diabétiques) qui fournissent la solution de ce problème.

En voici quelques exemples chez des sujets à réaction méningée nulle, ou extrêmement légère :

TABLEAU VIII

| NOM          | Glucose C.r. | Glucose S | Glucose C.r. | Auteurs                 |
|--------------|--------------|-----------|--------------|-------------------------|
|              | par litre    | par litre | Glucose S    |                         |
| De Lep. .... | 0,81         | 1,60      | 0,50         | E. Derrien [19].        |
| Lib. ....    | 0,90         | 1,70      | 0,53         |                         |
| Portef. .... | 1,70         | 3,40      | 0,50         |                         |
| Meilh. ....  | 2,14         | 4,00      | 0,53         |                         |
| Cab. ....    | 2,50         | 4,80      | 0,52         |                         |
| N° 25 .....  | 1,53         | 2,66      | 0,57         | L. Servantie [42].      |
| N° 29 .....  | 1,03         | 1,81      | 0,56         |                         |
| x.....       | 2,70         | 5,38      | 0,50         | [2].<br>Bierry et Lalou |

Il apparaît donc nettement qu'à une modification durable de la glycémie correspond une modification de la glycorachie telle que leur rapport demeure voisin du rapport normal d'équilibre. Ces faits sont absolument en accord avec la théorie de E. DERRIEN ; il suffit, pour s'en convaincre, de se reporter au graphique ci-dessous :



GRAPHIQUE VI

Il est à peine utile d'indiquer que ce graphique représente les variations théoriques de la glycorachie en fonction des variations effectives de la glycémie. En effet, lorsque  $K$  et  $\sqrt{i}$  sont constants dans la relation de E. DERRIEN, c'est-à-dire lorsque la perméabilité méningée, en particulier, est constante ( $K=3,6$  dans les cas que nous envisageons ici) et que l'on étudie la répartition hémorachidienne d'une substance donnée (d'où  $\sqrt{i}$ ; soit 7 pour le sucre), les varia-

tions de C. r. sont une fonction linéaire des variations de S, soit :

$$\text{C. r.} = 0,52 \text{ S}$$

dans le cas du glucose.

C'est la droite représentative de cette fonction théorique qui figure sur le graphique. La position, par rapport à cette droite, des points représentatifs des divers cas du tableau précédent, montre bien l'accord profond qui existe entre la théorie et les données expérimentales.

J'ai représenté en pointillé la droite qui correspond au rapport de distribution des non-électrolytes d'après la loi de DONNAN (soit  $\text{C. r.} = 1,06 \text{ S}$ , en tenant compte de ce que la glycémie est ici exprimée en *glucose par litre de plasma*).

La position des points expérimentaux par rapport aux deux droites représentant l'une la théorie de DONNAN, l'autre celle de E. DERRIEN, constitue un nouvel argument à l'appui des conclusions du chapitre précédent.

Je rappellerai, pour terminer, que la dépendance des taux de la glycémie et de la glycorachie a été notée par de nombreux auteurs, tels que CRISTOL et BLOUQUIER DE CLARET [11], POLONOVSKI et DUHOT [39], SERVANTIE [42], DANITCH [17], GOODWIN et SHELLEY [24], FREMONT-SMITH et DAILEY [23], R. TARGOWLA [44], etc., et plus récemment par STEINITZ [43] qui trouve chez 24 diabétiques un rapport glucosique sensiblement normal.

Mais, à l'encontre de ces données, de très nombreux exemples d'instabilité du rapport glucosique

ont incité la plupart des auteurs à mettre en doute l'existence d'une relation définie entre le taux de la glycorachie et celui de la glycémie. Cette instabilité, pourtant, ne devrait en rien nous surprendre. L'inertie des échanges hémoméningés est en effet particulièrement accusée dans le cas du glucose qui est un non électrolyte à poids moléculaire élevé P.M.=180. Il est donc facile de prévoir que les modifications transitoires de la glycémie, qu'elle soit d'ordre physiologique ou pathologique (instabilité glycémique) se traduiront, le plus souvent, par des perturbations du rapport glucosique.

*Il est bien entendu que je n'envisage ici que le cas des sujets à méninges saines*, chez qui ces perturbations ne sont jamais d'une très grande ampleur.

Il en est tout autrement dans le cas des affections atteignant les centres nerveux, où de nouveaux facteurs perturbateurs entrent en jeu : *modification de la perméabilité méningée*, et, dans le cas des méningites aiguës, *glycolyse* parfois très importante.

Ces phénomènes seront envisagés plus loin.

## 2. — Urée

Au cours de l'étude statistique poursuivie dans le chapitre précédent, j'ai rappelé que les taux de l'urée dans le L. C. R. et dans le sang sont très voisins. C'est d'ailleurs là une notion ancienne qui découle des travaux de WIDAL et FROIN [48] en 1904. En moyenne, l'uréorachie est légèrement inférieure à l'azotémie de

telle sorte que le rapport  $\frac{\text{urée C. r.}}{\text{urée S}}$  est voisin de 0,93

(ou 0,87 en exprimant la concentration de l'urée sanguine par litre d'eau de plasma), valeur qui est tout à fait en accord avec celle de l'équilibre théorique déduite de la relation de E. DERRIEN.

A. — La preuve expérimentale de la relation qui existe entre l'azotémie et l'uréorachie est fournie principalement par les travaux de RISER et LABORDE, déjà cités, et la notion de retard d'équilibration qu'ils ont mis en évidence permet d'interpréter les oscillations du rapport uréique autour de sa valeur normale. On sait, en effet, que l'azotémie n'est pas absolument constante, mais subit en particulier l'influence de *facteurs physiologiques* perturbateurs tels que le *régime* et la *digestion*.

Mais, chez des sujets à fonctionnement rénal normal, ces perturbations sont de peu d'amplitude.

En voici quelques exemples empruntés à POLO-NOVSKI et AUGUSTE [37]:

TABEAU IX

| DIAGNOSTIC                    | Uréorachie<br>(Dosage au<br>xanthydrol)<br>Gr. par litre | Uréoémie<br>(Dosage au<br>xanthydrol)<br>Gr. par litre | Urée C.r. |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------|
|                               |                                                          |                                                        | Urée S    |
| Parkinson, 73 ans .....       | 0,238                                                    | 0,242                                                  | 0,981     |
| Parkinson chron., 24 ans..... | 0,239                                                    | 0,258                                                  | 0,945     |
| Mélancolie, 69 ans .....      | 0,256                                                    | 0,290                                                  | 0,881     |
| Mélancolie, 38 ans .....      | 0,171                                                    | 0,203                                                  | 0,842     |
| Hystérie, 29 ans .....        | 0,159                                                    | 0,180                                                  | 0,883     |
| Normal, 28 ans .....          | 0,144                                                    | 0,154                                                  | 0,935     |
| Normal, 48 ans .....          | 0,263                                                    | 0,274                                                  | 0,959     |
| Syringomyélie, 45 ans .....   | 0,124                                                    | 0,129                                                  | 0,961     |

B. — Au cours des *rétections azotées*, les variations pathologiques de l'azotémie peuvent être très importantes. Certaines de ces hyper-azotémies sont permanentes ; c'est, par exemple, le cas des hyper-azotémies des néphrites chroniques urémigènes.

Dans d'autres cas, au contraire, des dosages successifs peuvent révéler un accroissement rapide et continu de la concentration uréique ; c'est ce que l'on observe au cours de certaines suites opératoires, au cours des néphrites mercurielles, des anuries, etc. On enregistre de même des chutes brutales de l'azotémie, lorsqu'un anurique se remet à uriner, par exemple.

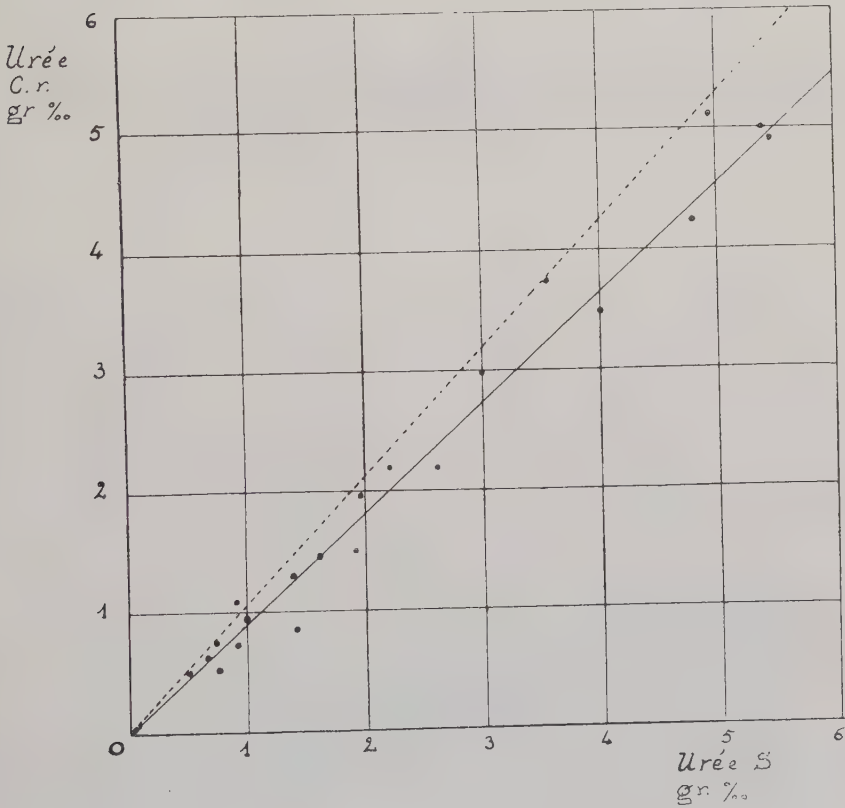
Il est évident qu'un chimisme hémorachidien pratiqué lors de ces variations, peut fournir des valeurs nettement abhërrantes du rapport uréique.

Mais étant donné que l'inertie des échanges hémoméningés n'est pas très accusée pour l'urée (P.M.=60) le parallélisme des variations de l'azotémie et de l'urëorachie est le plus souvent sensiblement conservé ; c'est ce qui ressort nettement du tableau ci-dessous :

TABLEAU X.

| DIAGNOSTIC                     | Urée C.r.     | Urée S        | Urée C.r.      | Auteurs                     |
|--------------------------------|---------------|---------------|----------------|-----------------------------|
|                                | Gr. par litre | Gr. par litre | Urée S         |                             |
| Urémie convulsive.....         | 5,01          | 5,37          | 0,93           | A. Javal [26].              |
| Néphrite saturnine.....        | 0,62          | 0,66          | 0,93           |                             |
| — 3 jours après .....          | 0,75          | 0,90          | 0,83           |                             |
| Saturnin.....                  | 1,11          | 0,90          | 1,23           |                             |
| Urémie (?).....                | 0,47          | 0,51          | 0,92           |                             |
| Mal de Bright .....            | 0,77          | 0,73          | 1,05           |                             |
| Urémie .....                   | 5,14          | 4,94          | 1,04           |                             |
| Paralysie saturnine.....       | 0,96          | 1,00          | 0,96           |                             |
| Néphrite goutteuse.....        | 1,95          | 1,96          | 0,99           |                             |
| Urémie .....                   | 3,77          | 3,57          | 1,05           |                             |
| Urémie .....                   | 2,20          | 2,20          | 1,00           |                             |
| Urémie .....                   | 1,47          | 1,59          | 0,92           |                             |
| Néphrite .....                 | 0,52          | 0,75          | 0,69           |                             |
| Hémiplégie.....                | 1,31          | 1,35          | 0,97           |                             |
| Urémie .....                   | 2,20          | 2,60          | 0,84           | E. Derrien [18].            |
| Toxi-infection alimentaire ... | 2,97          | 3,00          | 0,99           |                             |
| Néphrite .....                 | 0,86          | 1,40          | 0,61           |                             |
| Urémie .....                   | 3,50          | 4,00          | 0,87           | Polonovski et Auguste [37]. |
| Néphrite chronique.....        | 1,512         | 1,845         | 0,819          |                             |
| Néphrite chronique.....        | 0,710         | 0,802         | 0,885          |                             |
| Urémie .....                   | 4,243         | 4,770         | 0,889          | P. Cristol [9].             |
| Néphrite hématurique .....     | 0,74          | 0,78          | 0,93           |                             |
| Néphrite .....                 | 4,85          | 5,45          | 0,889          |                             |
|                                |               |               | Moyenne : 0,92 |                             |

On peut, ici encore, reporter ces divers cas sur un graphique. On voit ainsi, d'une manière plus objective, l'accord profond qui existe entre les faits et la théorie de E. DERRIEN. (Droite représentative de la fonction urée C. r.=0,91 urée S).



GRAPHIQUE VII

Les fluctuations des points expérimentaux sont, en effet, situées au-dessous de la droite représentant l'équilibre de DONNAN pour les non-électrolytes ; elles

encadrent au contraire la droite représentative de l'équilibre uréique selon la théorie de E. DERRIEN (moyenne arithmétique des divers cas rapportés : urée C. r. :  
$$\frac{\text{urée C. r.}}{\text{urée S}} = 0,92).$$

### 3. — Chlorures

En comparaison des variations de concentration considérables qui peuvent affecter la glycémie et l'azotémie, les modifications physiologiques ou pathologiques de la chlorémie sont de faible amplitude.

A. — On sait que le taux normal du chlore plasmatique, exprimé en chlorure de sodium, est très voisin de 6 gr. par litre.

Des *facteurs physiologiques* tels que le jeûne prolongé, peuvent abaisser un peu la chlorémie. La digestion peut l'augmenter momentanément, surtout lorsque l'alimentation est riche en sel. Chez les sujets dont les reins fonctionnent bien, ces perturbations d'origine alimentaire sont de peu d'amplitude.

La concentration des chlorures dans le L. C. R. est également d'une remarquable stabilité: elle demeure très voisine de 7 gr. 3 par litre, de sorte que la valeur  
$$\frac{\text{chlorures C. r.}}{\text{chlorures S}}$$
 du rapport oscille faiblement autour

de la valeur d'équilibre théorique obtenue à partir de la relation de E. DERRIEN, soit 1,22.

En voici quelques exemples chez des sujets aux méninges saines :

TABLEAU XI

| DIAGNOSTIC                 | Chlorures C.r. | Chlorures S   | Chlorures C.r. | Auteurs          |
|----------------------------|----------------|---------------|----------------|------------------|
|                            | Gr. par litre  | Gr. par litre | Chlorures S    |                  |
| Crises jacksoniennes.....  | 7,35           | 6,08          | 1,21           | E. Derrien [19]. |
| Normal .....               | 7,20           | 5,80          | 1,24           |                  |
| Normal .....               | 7,30           | 6,00          | 1,22           |                  |
| Polynévrite .....          | 7,25           | 6,04          | 1,20           |                  |
| Convalesc. typhoïde .....  | 7,00           | 5,70          | 1,23           |                  |
| Sciatique.....             | 7,50           | 6,16          | 1,22           |                  |
| Lumbalgies .....           | 7,25           | 5,90          | 1,23           |                  |
| Hyposystolie .....         | 7,27           | 5,96          | 1,22           |                  |
| Grippe guérie.....         | 7,34           | 6,02          | 1,22           |                  |
| Cardiopathie-sclérose..... | 7,10           | 5,79          | 1,22           |                  |
| Mental .....               | 7,00           | 5,70          | 1,23           |                  |
| Epilepsie .....            | 7,13           | 5,90          | 1,20           | Hamilton [25].   |
| — .....                    | 6,96           | 5,79          | 1,20           |                  |
| — .....                    | 7,31           | 5,96          | 1,22           |                  |
| — .....                    | 7,13           | 5,79          | 1,23           |                  |
| — .....                    | 7,31           | 5,96          | 1,22           |                  |
| — .....                    | 7,42           | 5,96          | 1,24           |                  |
| — .....                    | 7,25           | 5,85          | 1,23           |                  |
| — .....                    | 7,25           | 5,90          | 1,22           |                  |
| Cas N° : 1 .....           | 7,05           | 5,72          | 1,23           | M.E. Dailey [16] |
| 3 .....                    | 7,28           | 5,89          | 1,23           |                  |
| 4 .....                    | 7,42           | 6,17          | 1,20           |                  |
| 6 .....                    | 7,27           | 5,77          | 1,25           |                  |
| 7 .....                    | 7,28           | 6,00          | 1,21           |                  |
| 8 .....                    | 7,23           | 5,82          | 1,24           |                  |
| 9 .....                    | 7,32           | 5,96          | 1,22           |                  |
| 10 .....                   | 7,50           | 6,32          | 1,20           |                  |

B. — Diverses causes pathologiques sont capables d'abaisser ou d'élever le taux des chlorures plasmatiques.

C'est ainsi que les pertes de chlorures subies par l'organisme lors de *vomissements répétés* ou de *diarrhées profuses*, liées à l'état de sous-alimentation résultant de ces troubles de l'appareil digestif, peuvent entraîner de la chloropénie généralisée et, en particulier, de l'hypochlorémie plasmatique.

Mais, étant donné que le rein assure la régulation du taux des chlorures plasmatiques, la rétention chlorée est l'une des conséquences d'un trouble du fonctionnement rénal.

La rétention chlorée ou chloruro-sodée qui se produit au cours des *néphrites hydratantes* est généralement masquée par une dilution sanguine parallèle. La chlorémie calculée par litre de plasma est donc peu modifiée, ou même abaissée, dans ces cas.

Par contre, au cours des *néphrites sèches* la rétention chlorée peut entraîner des modifications sensibles du taux des chlorures plasmatiques. Ces modifications peuvent être en « hypo » ou en « hyper », le chlore pouvant soit émigrer du plasma vers les globules rouges et les tissus, soit repasser dans le plasma et cela vraisemblablement suivant l'état de l'équilibre acide-base.

Que devient alors le rapport des chlorures du L. C. R aux chlorures plasmatiques ?

Voici quelques exemples :

TABLEAU XII

| DIAGNOSTIC                                                    | Urée par litre | Chlorures C.r.<br>gr. par litre | Chlorures S.<br>gr. par litre | Chlorures C.r.<br>Chlorures S | Auteurs                         |
|---------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Typhoïde .....                                                | »              | 6,95                            | 5,67                          | 1,22                          | E. Derriert [18].               |
| Coma toxique ? .....                                          | 0,55           | 7,80                            | 6,33                          | 1,23                          |                                 |
| Néphrite.....                                                 | 1,40           | 7,52                            | 6,15                          | 1,22                          |                                 |
| Rougeole .....                                                | 1,15           | 7,80                            | 6,90                          | 1,13                          |                                 |
| Néphrite.....                                                 | 0,78           | 7,70                            | 6,49                          | 1,18                          | P. Cristol [9].                 |
| — .....                                                       | 0,78           | 6,50                            | 5,30                          | 1,22                          |                                 |
| — .....                                                       | 0,65           | 6,30                            | 5,05                          | 1,24                          |                                 |
| — .....                                                       | 5,45           | 7,30                            | 5,49                          | 1,32                          |                                 |
| Rétention chlor. sod. hydrat.                                 | »              | 6,47                            | 5,51                          | 1,17                          | L. Blum et C. Van Caulaert [4]. |
| Rétention chlorurée hydrat....                                | 0,38           | 7,71                            | 6,44                          | 1,19                          |                                 |
| Rétention chlorée sèche .....                                 | »              | 7,55                            | 6,47                          | 1,16                          |                                 |
| — .....                                                       | »              | 7,80                            | 6,73                          | 1,15                          |                                 |
| Néphrite chronique .....                                      | 2,06           | 6,95                            | 5,54                          | 1,25                          | M. Rudolf [40].                 |
| Rétention chlorée sèche .....                                 | 1,10           | 9,60                            | 7,93                          | 1,22                          | P. Monnier [32].                |
| Vomissements incoercibles au<br>cours d'une péritonite aiguë. | 0,20           | 6,30                            | 5,03                          | 1,25                          |                                 |
|                                                               |                |                                 |                               | Moyenne : 1,21                |                                 |

Il ressort de ces données que si les rapports présentent une certaine instabilité, les divergences observées ne sont jamais considérables, et qu'en tous cas, ces oscillations s'effectuent très sensiblement autour de la valeur de l'équilibre théorique 1,22 ; la valeur moyenne de ces divers rapports est, en effet, égale à 1,21.

Donc, dans les cas des chlorures encore, les variations de S entraînent des variations de C. r. sensiblement proportionnelles.

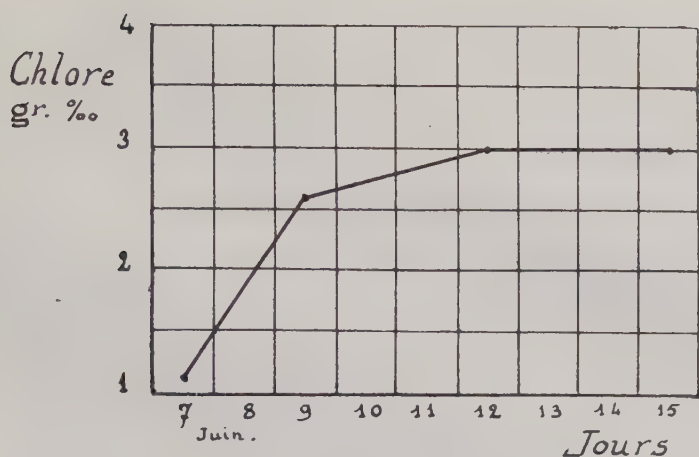
Le peu d'amplitude de variations de concentration ne permet pas de donner une représentation graphique significative de ces échanges.

Quant aux perturbations observées, elles peuvent relever, me semble-t-il, des diverses causes suivantes :  
1° *Instabilité chlorémique et retard d'équilibration*

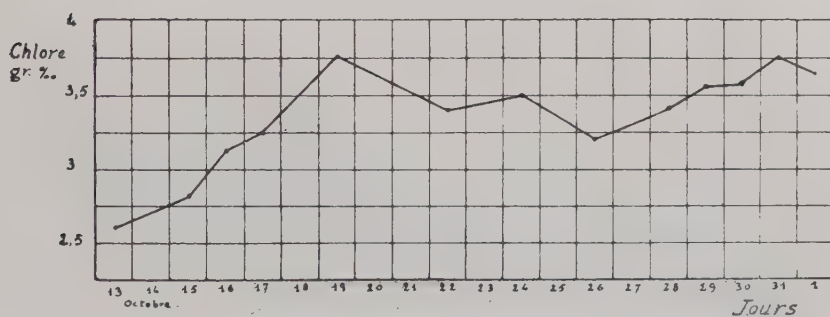
Il suffit de parcourir des observations comportant des dosages fréquents des chlorures plasmatiques, pour se convaincre de l'instabilité chlorémique parfois très accusée présentée par des malades atteints d'affections rénales ou de toute autre cause capable de modifier le taux normal de la chlorémie plasmatique.

On peut en relever de nombreux exemples dans les observations de BLUM et VAN CAULAERT [4] et dans celles rapportées par RUDOLF [40]. Qu'il me suffise de donner, à titre d'indication, le début du graphique 16 et le graphique 17 relevés entre autres dans la thèse de RUDOLF<sup>1</sup> :

1. Ces graphiques correspondent respectivement à une observation de J. LENORMAND et à une observation de ACHARD in Thèse de J. LENORMAND : Contribution à l'étude de l'acidose rénale. Paris 1929.



GRAPHIQUE VIII



GRAPHIQUE IX

Il est clair que pendant les périodes d'accroissement rapide du taux des chlorures plasmatiques, l'inertie des échanges hëmo-mëningës doit tendre à abaisser le rapport  $\frac{\text{NaCl C. r.}}{\text{NaCl S}}$ ; cette mêmë inertie doit au contraire entraîner un accroissement du rapport lors d'une chute chlorëmique.

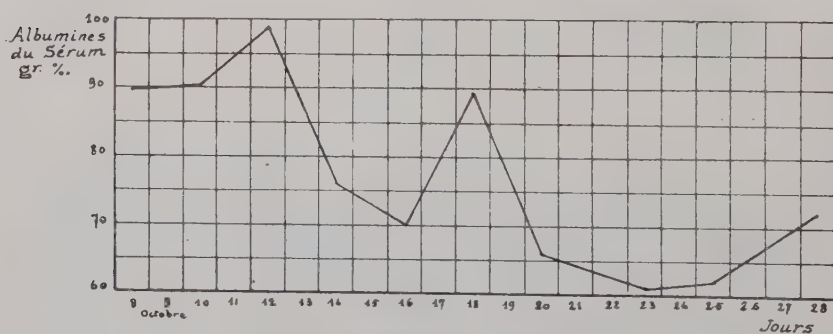
Il serait évidemment intéressant d'objectiver ce phénomène par un graphique comportant la courbe de la chlorémie et celle de la chlorurorachie. Cela reste à faire.

## 2° Instabilité protéidémique

Les diverses causes pathologiques susceptibles d'entraîner ces modifications de la chlorémie peuvent, on le sait, agir sur l'hydratation de l'organisme et, en particulier, sur l'état de dilution ou de concentration du plasma.

Il en résulte des perturbations du taux de la protéidémie plasmatique, perturbations accrues encore au cours de certaines affections rénales par une élimination parfois considérable de protéides plasmatiques par les urines, ou encore par une protéidolyse diastasique (P. CRISTOL [27, 28], JULIEN [29]).

Voici un exemple d'instabilité protéidémique relevé dans une observation de F. RATHERY et M. RUDOLF (Observation XIII de la thèse de RUDOLF) :



GRAPHIQUE X

La conséquence la plus simple et la plus directe de ces variations du taux de la protéidémie, est que

« l'espace solvant » plasmatique est lui-même variable. Il y a donc là un facteur de perturbation dans l'évaluation de la concentration des constituants plasmatiques : en particulier, le taux des chlorures par litre de plasma déterminé lorsque la protéidémie est de 98 gr. 6 par exemple, n'est pas rigoureusement comparable à celui déterminé lorsque la protéidémie est tombée à 61 gr. 2.

En outre de ce facteur de perturbation, auquel on peut évidemment pallier dans une certaine mesure en calculant les concentrations *par litre d'eau de plasma*, il faut aussi envisager l'influence très probable de ces modifications de la protéidémie sur l'équilibre du système plasma-L. C. R.

Il ne faut pas oublier que les valeurs des rapports théoriques calculées pour les diverses substances à partir de la relation de E. DERRIEN correspondent respectivement aux rapports expérimentaux *moyens* de ces mêmes substances, c'est-à-dire à une *protéidémie moyenne normale* de 70 gr. par litre environ.

*Quelle est la relation qui lie le taux de la protéidémie et les conditions de l'équilibre hémoméningé ?* c'est un problème qui n'est pas résolu.

3° *Coexistence fréquente chez les néphritiques et en particulier dans les rétentions chlorées sèches, d'une réaction méningée*

Les perturbations parfois très importantes qui résultent des réactions ou atteintes méningées proviennent d'une *modification de la perméabilité méningée*. Elles seront envisagées au paragraphe 4. Qu'il me suffise de rappeler ici ce qui a été écrit page 164,

à savoir qu'une augmentation de perméabilité  
 C. r.  
 abaisse les rapports  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  normalement supérieurs  
 S  
 à l'unité (cas des chlorures), et élève au contraire  
 les rapports normalement inférieurs à 1 (cas du glu-  
 cose par exemple). A une diminution de la perméa-  
 bilité correspondraient évidemment des phénomènes  
 inverses.

#### 4. — Bicarbonates

P. CRISTOL et P. MONNIER [10, 13] ont montré en  
 1931 que les bicarbonates (exprimés en  $\text{cm}^3$  de  $\text{CO}_2$   
 libérables par le vide et un acide fort suivant la  
 technique du dosage de la réserve alcaline selon  
 D. D. VAN SLYKE) se répartissent également entre  
 le plasma et le L. C. R. conformément à la loi de  
 E. DERRIEN. La valeur du rapport théorique est en

$$\text{effet } \frac{\text{NaH CO}^3 \text{ C. r.}}{\text{NaH CO}^3 \text{ S}} = \frac{3,6}{\sqrt{13}} = 1,0 \text{ lorsque les concen-}$$

trations sont exprimées par litre de L. C. R. et de  
 plasma.

J'emprunte aux travaux de P. CRISTOL et P. MON-  
 NIER les exemples suivants de dosages effectués dans  
 des prélèvements simultanés de sang et de L. C. R.  
 chez des sujets à liquide normal, c'est-à-dire ne con-  
 tenant pas d'acétone et ne présentant pas de réaction  
 leucocytaire appréciable à la cellule de Nageotte :

TABLEAU XIII

| DIAGNOSTIC                    | CO <sup>2</sup> C.r.                   | CO <sup>2</sup> S                      | CO <sup>2</sup> C.r. |
|-------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|
|                               | cm <sup>3</sup> co <sup>2</sup> p. 100 | cm <sup>3</sup> co <sup>2</sup> p. 100 | CO <sup>2</sup> S    |
| Hoquet .....                  | 42,4                                   | 41,4                                   | 1,02                 |
| — .....                       | 43,0                                   | 43,8                                   | 0,98                 |
| Fistule urétrale.....         | 44,1                                   | 44,1                                   | 1,00                 |
| Néphrite hématurique aiguë .. | 46,0                                   | 46,9                                   | 0,98                 |
| Epilepsie .....               | 46,4                                   | 42,6                                   | 1,08                 |
| Adénôme prostatique .....     | 46,5                                   | 48,1                                   | 0,96                 |
| Psychasthénie .....           | 49,8                                   | 50,7                                   | 0,98                 |
| Adénome prostatique .....     | 49,9                                   | 49,9                                   | 1,00                 |
| Céphalées.....                | 51,9                                   | 51,9                                   | 1,00                 |
| Céphalées.....                | 54,9                                   | 53,9                                   | 1,01                 |
|                               |                                        |                                        | Moyenne : 1,00       |

PINCUS et KRAMER [36], HAMILTON [25], Mc. CLEUDON, etc., avaient obtenu des résultats analogues.

Mais on peut rencontrer des rapports  $\frac{\text{CO}_2 \text{ C. r.}}{\text{CO}_2 \text{ S}}$  abhérants.

SAVY et THIERS [41] ont en effet montré dès 1929 que si l'on constate souvent « une similitude pratiquement parfaite » entre les bicarbonates du sang et du L. C. R., des divergences parfois importantes peuvent apparaître chez certains acidosiques. Le tableau ci-dessous emprunté à ces auteurs en fournit trois exemples : les cas 10, 9 et 7.

TABLEAU XIV

| Cas | DIAGNOSTIC                                                                                                         | CO <sup>2</sup> C.r.                   | CO <sup>2</sup> S                      | CO <sup>2</sup> C.r. |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|
|     |                                                                                                                    | cm <sup>3</sup> co <sup>2</sup> p. 100 | cm <sup>3</sup> co <sup>2</sup> p. 100 | CO <sup>2</sup> S    |
| 8   | Syndrome d'ictère grave .....                                                                                      | 57,4                                   | 59,4                                   | 0,96                 |
| 12  | Néphrite chronique hypertensive<br>urémigène .....                                                                 | 43,9                                   | 42,9                                   | 1,02                 |
| 10  | Syndrome chloropénique et vomis-<br>sements incoercibles au cours<br>d'une néphrite chronique hypert.<br>urém..... | 40                                     | 44                                     | 0,90                 |
| 9   | Acétonémie par inanition au cours<br>d'une hémorragie méningée .....                                               | 41,0                                   | 64,2                                   | 0,63                 |
| 7   | Eclampsie gravidique .....                                                                                         | 31,9                                   | 68,1                                   | 0,46                 |

L'interprétation exacte de ce soi-disant « divorce hémorachidien » n'a pas tardé à être donnée par P. CRISTOL [8, 15] qui, à la même époque, avait montré que le dosage de la R. A. par la méthode de VAN SLYKE est faussé par excès lorsque le sang contient de l'acide acétylacétique (céto-acidoses).

L'action du vide en milieu acide entraîne, en effet, une décarboxylation de l'acide diacétique qui se transforme alors en acétone tandis que le CO<sup>2</sup> ainsi libéré vient accroître le volume de celui qui correspond effectivement à la R. A.

Or, comme l'a montré E. DERRIEN (voir p. 111), si l'on trouve toujours de l'acétone dans le L. C. R. des céto-acidosiques, il est parfaitement reconnu

que l'acide acétyl-acétique ne s'y rencontre presque jamais, ou alors en faible quantité <sup>1</sup>.

La cause d'erreur qui fausse par excès le dosage de la R. A. du plasma n'intervient donc pas dans le dosage de la R. A. du L. C. R. ; *de là les rapports : CO<sup>2</sup> C. r.*

———— *abaissés.*

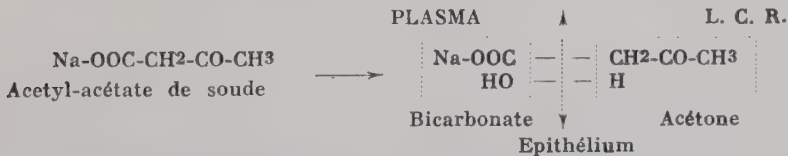
CO<sup>2</sup> S

Cette interprétation simple et élégante de P. CRISTOL est basée sur de nombreux dosages dont voici quelques exemples :

TABLEAU XV

| DIAGNOSTIC           | L. C. R                                   |         | Sang<br>CO <sup>2</sup><br>cm <sup>3</sup> p. 100 | CO <sup>2</sup> C. r.<br><hr/> CO <sup>2</sup> S |
|----------------------|-------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                      | CO <sup>2</sup><br>cm <sup>3</sup> p. 100 | Acétone |                                                   |                                                  |
| Epilepsie.....       | 48,7                                      | +       | 52,6                                              | 0,92                                             |
| Diabète grave.....   | 32,3                                      | +       | 35,2                                              | 0,91                                             |
| Céphalées.....       | 51,6                                      | ++      | 58,4                                              | 0,88                                             |
| Tabès.....           | 61,1                                      | +++     | 68,7                                              | 0,88                                             |
| Coma diabétique..... | 56,0                                      | ++++    | 86,2                                              | 0,64                                             |

1. Il est intéressant de rappeler à ce sujet que l'on envisage à l'heure actuelle la céto-acidose comme due à l'accumulation dans le sang d'acides  $\beta$ . oxybutyrique et acétylacétique. La transformation de ce dernier en acétone ne se ferait qu'extérieurement au sang, sous l'action décarboxylante des épithéliums perméables tels que l'épithélium pulmonaire et rénal. Il y aurait très vraisemblablement lieu de rapprocher de ceux-ci l'épithélium plexuel et les endothélium dialyseurs, de sorte que, même dans le cas des échanges hémoméninés on pourrait schématiser ce phénomène de la manière suivante :



C'est là encore, en somme, un des mécanismes qui concourent à la préservation à la R. A.

Il ressort nettement de ce tableau que le rapport  $\frac{\text{CO}^2 \text{ C. r.}}{\text{CO}^2 \text{ S}}$

est d'autant plus abaissé que le L. C. R.

contient plus d'acétone (apprécié par l'intensité de la réaction de FROMMER-EMILEWICZ).

Il y a lieu de noter, en outre, que dans ces différents cas le L. C. R. ne présentait pas de réaction leucocytaire appréciable à la cellule de NAGEOTTE, et ne contenait pas d'acide diacétique (réaction de LIPLIAWSKY).

P. CRISTOL n'a pas manqué de signaler une des conséquences pratiques qui découlent de cette étude, à savoir que dans de pareils cas c'est la valeur de la R. A. du L. C. R. qui permet d'apprécier le plus exactement le degré d'acidose réel du sujet.

A côté de l'abaissement *apparent* du rapport :  $\frac{\text{CO}^2 \text{ C. r.}}{\text{CO}^2 \text{ S}}$

des céto-acidosiques, il faut noter la possibilité d'un abaissement *réel* de ce rapport dans les méningites. Mais il s'agit là d'une variation de C. r. et non plus de S; cette étude sera donc poursuivie au paragraphe suivant.

Qu'il me suffise de rappeler ici que ce sont encore P. CRISTOL et P. MONNIER qui ont eu le double mérite d'en découvrir la cause et le mécanisme.

Il résulte donc de cette première étude des variations du rapport  $\frac{C. r.}{S}$  lorsque S varie pour des cau-

ses physio-pathologiques que, si bien des facteurs de ces échanges nous échappent encore, le fait suivant semble néanmoins acquis :

*Chez des sujets aux méninges saines l'équilibre hémorachidien tend toujours à se réaliser conformément à la loi de E. DERRIEN.*

Il apparaît, d'autre part, que lorsque cet équilibre n'est pas exactement atteint au moment du double prélèvement, cela tient *tout d'abord* à la lenteur des phénomènes de diffusion.

Les échanges hémoméningés se font avec une inertie qui est notamment fonction du poids moléculaire de la substance envisagée et qui est telle que des variations rapides de S ne peuvent pas entraîner des variations synchrones de C. r. On ne saurait trop insister sur cette notion.

### III. — VARIATIONS DE C. r. ET RAPPORT $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$

En opposition avec les perturbations de S, qui, on vient de le voir, sont l'effet de *causes générales*, les perturbations de C. r. se produisent sous l'influence de *causes locales*.

Ces dernières jouant au sein d'un volume de liquide céphalo-rachidien représentant 150 cm<sup>3</sup> en moyenne, donc minime, peuvent entraîner des modifications très importantes de la composition de cette humeur.

Notons enfin que ces *causes locales* interviennent généralement pendant un certain temps et que les modifications de la composition du L. C. R. qui en résultent ont, par cela même, une certaine durée.

Les affections types susceptibles d'entraîner ces effets sont *les méningites* et, parmi les diverses formes qu'elles peuvent affecter, *les méningites aiguës* principalement.

Je rappelle qu'au cours de ce paragraphe, les conséquences directes de l'inflammation méningée sur la composition du L. C. R. sont seules envisagées.

Comme on va le voir, ces modifications dérivent de la fermentation diastasique du glucose ou *glycolyse*.

## 1. — Glucose et Glycolyse

Du point de vue de la cytologie du L. C. R., l'inflammation méningée se traduit, on le sait, par une augmentation parfois considérable du nombre des éléments figurés.

Or, dès 1914, L. CHELLE et P. MAURIAC [6, 7] ont montré l'action glycolytique très importante des leucocytes et en particulier des *polynucléaires*.

La glycolyse très énergique produite par les diastases microbiennes est d'autre part bien connue.

C'est donc à une *glycolyse diastasique* que l'on s'accorde à attribuer la diminution, parfois considérable, du glucose C. r. au cours des méningites.

TABLEAU XVI

| DIAGNOSTIC                 | L. C. R.                                                                                                |                          | Plasma | Glucose C.r. |                     | Auteurs |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|--------------|---------------------|---------|
|                            | Remarques                                                                                               | Glucose en gr. par litre |        | Glucose S.   |                     |         |
| Méningite à méningocoques. |                                                                                                         |                          |        |              |                     |         |
| 26-1-1917 .....            | Liquide purulent + méningocoques.                                                                       | 0,37                     | 1,92   | 0,19         | E. Derrien<br>[191. |         |
| 29-1-1917 .....            | Presque limpide.                                                                                        | 0,55                     | 1,70   | 0,32         |                     |         |
| 30-1-1917 .....            | Limpide.                                                                                                | 0,73                     | 1,60   | 0,45         |                     |         |
| Méningite 31-1-1917 .....  | Purulent.                                                                                               | 0,29                     | 2,00   | 0,14 (5)     | E. Derrien<br>[191. |         |
| — 3-2-1917 .....           | Presque limpide.                                                                                        | 0,47                     | 1,68   | 0,28         |                     |         |
| Méningite, 3-2-1917 .....  | Presque limpide, culot minime composé de G. R., mononucléaires et lymphocytes, quelques polynucléaires. | 0,50                     | 1,36   | 0,36         |                     |         |
| Méningite, 8-2-1917 .....  | Purulent. Légèrement xanthochromique.                                                                   | 0,25                     | 1,46   | 0,17         |                     |         |
| Méningite, 8-2-1917 .....  | Limpide.                                                                                                | 0,61                     | 1,40   | 0,43 (5)     |                     |         |
| Méningite à méningocoque.  | Limpide. Léger culot composé de G. R. et                                                                | 0,48                     | 1,14   | 0,42         |                     |         |

TABLEAU XVI

| DIAGNOSTIC                        | L. C. R.                                                                     |                             | Plasma | Glucose C.r. |  | Auteurs       |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------|--------------|--|---------------|
|                                   | Remarques                                                                    | Glucose<br>en gr. par litre |        | Glucose S.   |  |               |
|                                   |                                                                              |                             |        |              |  |               |
| 27-2-1917 .....                   | de polynucléaires.<br>Louche. Léger culot prédominance de<br>polynucléaires. | 0,50                        | 1,34   | 0,37         |  |               |
| 28-2-1917 .....                   |                                                                              |                             |        |              |  |               |
| 2-3-1917 .....                    |                                                                              |                             |        |              |  |               |
| Méningite à méningo. B. 23-5-1918 | Purulent. Méningocoque B.                                                    | 0,26                        | 1,75   | 0,14         |  |               |
| Méningite tuberculeuse, 20-2-1917 | 83 éléments au Naïette.                                                      | 0,20                        | 1,50   | 0,13         |  |               |
| Méningite tuberculeuse, 27-4-1917 | 124 éléments.                                                                | 0,15                        | 1,20   | 0,12 (5)     |  |               |
| Méningite tuberculeuse .....      | 72 éléments.                                                                 | 0,48                        | 1,44   | 0,33         |  | [42].         |
| Méningite cérébro-spinale .....   | 280 éléments.                                                                | 0,58                        | 1,24   | 0,46         |  | L. Servantie. |
| Méningite tuberculeuse .....      | 180 éléments.                                                                | 0,27                        | 1,27   | 0,21         |  |               |
| Syphilis cérébrale. ....          | 224 éléments.                                                                | 0,46                        | 1,07   | 0,43         |  |               |

Comme on le voit, les rapports  $\frac{\text{glucose C. r.}}{\text{glucose S}}$  sont le plus souvent notablement abaissés dans de pareils cas, et cela se conçoit facilement. En effet :

D'une part la glycémie est généralement augmentée par excitation des centres glycorégulateurs ;

D'autre part, au fur et à mesure que de nouvelles quantités de glucose diffusent du plasma dans le L. C. R., elles subissent à leur tour l'action des diastases glycolytiques.

*L'équilibre hémorachidien du glucose ne peut donc pas se réaliser.*

## 2. — Destinée du Glucose : acide lactique

Que devient le glucose qui disparaît ainsi du L. C. R. ?

Etant donné la nature diastasique de cette glycolyse, il y a tout lieu de la rapprocher de celle qui se produit dans le sang et d'admettre qu'il s'agit d'une *fermentation lactique*. Mais alors que dans le sang cette formation d'acide lactique n'est qu'une étape intermédiaire et transitoire comme cela a été montré *in vitro* par J. CAYLA et J. DULCY [5] dans les laboratoires du Professeur P. CRISTOL en 1933, et par BALACHOVSKI et GUNTZBOURG [1] en 1934, dans le L. C. R. ce serait le plus souvent une étape ultime, et cela à cause des caractères presque « anaérobies » de cette humeur (P. CRISTOL).

Cette étude a d'ailleurs été amorcée dans la thèse de J. DULCY [22]. On peut en particulier y relever les deux observations suivantes :

| Diagnostic      |                   | L. C. R. | Plasma | C.r. |
|-----------------|-------------------|----------|--------|------|
|                 |                   |          |        | S    |
| Méningite aigüe | glucose . . . . . | 0,33     | 0,91   | 0,36 |
|                 | a. lactique ..    | 0,24     | 0,14   | 1,71 |
| Méningite aigüe | glucose . . . . . | 0,16     | 1,06   | 0,14 |
|                 | a. lactique ..    | 0,26     | 0,19   | 1,37 |

On voit qu'à un rapport hémoméningé du glucose très abaissé correspond un rapport de l'acide lactique très augmenté, et cela parce qu'au fur et à mesure que l'acide lactique diffuse du L. C. R. dans le plasma pour tendre à rétablir l'équilibre, il en apparaît de nouvelles quantités dans le L. C. R.

Ces deux cas isolés ne permettent pas encore de conclusion précise, mais un fait est certain : la lyse du glucose entraîne une production d'acide lactique.

*Il y a donc apparition dans les méningites aiguës d'une véritable lactacidose locale par glycolyse.*

### 3. — Bicarbonates

P. CRISTOL et P. MONNIER, après avoir montré que l'acide lactique est capable de décomposer les bicarbonates « *in vitro* » [12], ont donc étudié systématiquement le rapport  $\frac{\text{CO}_2 \text{ C. r.}}{\text{CO}_2 \text{ S}}$  dans diverses méningites [14].

Je résume leurs premières constatations dans le tableau suivant :

TABLEAU XVII

| DIAGNOSTICS                         | SANG                |                                        | LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN |                      |                                        |                                      |                    |  | CO <sup>2</sup> Cr |  | Glucose Cr |  |
|-------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|--|--------------------|--|------------|--|
|                                     | Glucose<br>grs 0/00 | CO <sup>2</sup><br>cm <sup>3</sup> 0/0 | Albumine<br>grs 0/00      | Glucose<br>grs 0/00  | CO <sup>2</sup><br>cm <sup>3</sup> 0/0 | Nagcotte<br>élém. par % <sup>2</sup> | Acétone            |  | CO <sup>2</sup> S  |  | Glucose S  |  |
|                                     |                     |                                        |                           |                      |                                        |                                      |                    |  |                    |  |            |  |
| Méningite puriforme aseptique ..... | 1,50                | 38,8<br>51,4                           | 0,90<br>0,20              | 0,63                 | 33,1<br>48,6                           | 100                                  | 0<br>0<br>0        |  | 0,85<br>0,94       |  | 0,42       |  |
| Méningite à entérocoques.....       | 1,07                | 49,4<br>49,4                           | 2,20<br>2,21<br>2,40      | 0,40<br>0,24<br>0,30 | 42,8<br>40,9<br>40,8                   | plus de 450<br>id.<br>id.            | +<br>traces<br>id. |  | 0,82<br>0,82       |  | 0,28       |  |
| Méningite à Méningocoques A.....    | 1,60                | 54,0                                   | 0,60<br>0,70              | 0,22<br>0,12         | 34,9                                   | innombrabl.                          | 0                  |  | 0,64               |  | 0,075      |  |
| Syphilis nerveuse.....              |                     | 54,6                                   | 0,80                      |                      | 51,6                                   | 3,6                                  | 0                  |  | 0,94               |  |            |  |
| Méningites à pneumocoques .....     |                     | 48,7                                   | 2,20<br>2,00              |                      | 25,5                                   | plus de 2000                         | 0                  |  | 0,52               |  |            |  |
| Méningite tuberculeuse .....        | 1,50                | 51,6                                   | 2,50                      | 0,37                 | 39,1                                   | 100                                  | traces             |  | 0,75               |  | 0,24       |  |
| Méningite à streptocoque .....      | 1,00                | 52,0                                   | 5,50                      | 0,02                 | 35,0                                   | innombrabl.                          |                    |  | 0,67               |  | 0,02       |  |

On voit par cette première étude que plus la réaction leucocytaire est forte, plus le rapport  $\frac{\text{CO}^2 \text{ C. r.}}{\text{CO}^2 \text{ S}}$  est bas.

Il est à noter, d'autre part, que dans les quelques cas où ces auteurs ont pu effectuer simultanément le chimisme hémorachidien du glucose et celui des bicarbonates, ils ont observé un parallélisme frappant de leur abaissement.

La quantité de bicarbonates décomposés est donc bien fonction de la quantité de glucose transformé en acide lactique, lorsque celui-ci est le stade ultime de la glycolyse <sup>1</sup>.

*Ainsi s'expliquent clairement les dérogations à la loi de E. DERRIEN observées dans la répartition hémorachidienne de glucose, de l'acide lactique, et des bicarbonates au cours des méningites.*

*Nota.* — L'abaissement des chlorures du L. C. R. même, bien mis en évidence par MESTREZAT dans les méningites, serait peut-être dû pour une faible part à la fermentation lactique du glucose. Le Professeur P. CRISTOL propose en effet à ce sujet l'hypothèse de travail suivante :

La disparition d'une molécule de glucose, *non électrolyte*, s'accompagne de l'apparition de deux molécules d'acide lactique, *électrolyte* subissant lui-même une certaine dissociation ionique. Il en résulte incontestablement une augmentation de la pression osmotique du L. C. R. ; et comme les chlorures assurent par leur diffusibilité la « compensation »

1. Nous envisagerons p. 223 le cas où ce processus très schématique se complique par l'intervention d'autres types de fermentation du glucose.

nécessaire à l'équilibre osmolaire du système plasma-L. C. R.,  
c'est en particulier par un départ des chlorures vers le  
plasma, c'est-à-dire par un abaissement du rapport  $\frac{\text{Cl C.r.}}{\text{Cl S.}}$   
que cet équilibre pourra se rétablir.

#### IV. — VARIATIONS DE K

Tout d'abord que représente la constante K de la relation de E. DERRIEN ?

J'ai déjà eu l'occasion de signaler qu'il s'agit certainement là d'une expression complexe traduisant surtout l'influence sur la répartition hémorachidienne des deux facteurs suivants :

1° La perméabilité méningée.

2° La teneur du plasma en substances telles que les protéides ne possédant qu'une très faible vitesse de diffusion hémoméningée.

Je me bornerai à envisager ici les variations de K dues au *facteur perméabilité* qui est vraisemblablement le facteur dominant.

##### **Influence des variations de K (perméabilité) sur le chimisme hémorachidien**

**A. — Les variations de la perméabilité méningée ont une influence sur les rapports hémorachidiens, mais cette influence ne tarde pas à être marquée par l'intervention des facteurs méningés locaux.**

Dans le paragraphe précédent, j'ai montré quelles sont, au cours des méningites, les perturbations apportées dans le rapport hémorachidien du glucose,

de l'acide lactique et des bicarbonates par la seule fermentation diastasique du glucose C. r. ; c'est là ce que l'on pourrait appeler le *facteur chimique*.

Mais ces importantes modifications *locales* de la composition du L. C. R. interfèrent avec les perturbations de la répartition hémorachidienne dues à la modification de la perméabilité vasculaire méningée, c'est-à-dire à un *facteur physique*.

On sait, en effet, depuis les travaux de VOISIN [46] et de MESTREZAT<sup>1</sup>, qu'aux quatre stades de la réaction méningée (qu'elle soit d'origine toxique, irritative ou infectieuse) :

1° *Congestion simple* ;

2° *Œdème séreux*, avec congestion vasculaire et distension du treillis méningé par un exsudat « séreux » sans éléments cellulaires ;

3° *Inflammation légère*, correspondant à un œdème séro-purulent, avec infiltration leucocytaire de la trame méningée ;

4° *Inflammation intense*, lésion typique de la méningite suppurée ;

correspondent des perméabilités croissantes des vaisseaux méningés se traduisant par les modifications suivantes de la composition du L. C. R.

a) *Glucose*. — Dès le stade de *congestion intense*, MESTREZAT note un certain *accroissement* du taux du glucose C. r. Cette hyperglycorachie légère s'accroît au second stade ; mais aux stades ultérieurs la « con-

1. MESTREZAT. Thèse, p. 199-200.

somation »<sup>1</sup> du glucose par les éléments inflammatoires masque d'abord cette conséquence de l'augmentation de la perméabilité méningée, puis, devient telle, qu'une hypoglycorachie prononcée est un des meilleurs signes de méningite aiguë.

b) *Chlorures*. — Les modifications de la chlorurorachie consistent en un *abaissement* qui n'est appréciable qu'à partir du stade d'œdème séreux et qui s'accroît aux stades ultérieurs. Les hypochlorurorachies les plus marquées sont rencontrées dans les méningites aiguës et principalement dans les méningites tuberculeuses.

E. DERRIEN a montré que ces grands abaisssements ne sont plus le fait du seul facteur perméabilité, mais reflètent surtout une hypochlorurémie considérable (voir plus loin).

c) Quant aux *Albumines*, elles augmentent plus tardivement que les chlorures ne baissent.

L'hyperalbuminose n'apparaît ni au stade congestif (MESTREZAT), ni au stade d'œdème (VOISIN), mais au stade d'« *inflammation vraie* » histologiquement défini par une infiltration leucocytaire et sérique des mailles tissulaires.

*Ces modifications de la composition du L. C. R. : diminution des chlorures, augmentation du glucose et des protéïdes sont bien dues à un accroissement de la perméabilité méningée.*

1. Cette « consommation » du glucose par les éléments inflammatoires n'est autre que la fermentation lactique diastasique étudiée par P. CRISTOL, P. MONNIER et J. DULCY, étude dont les premiers résultats ont été exposés au paragraphe précédent.

En effet :

1° Ces variations de la perméabilité méningée existent. Elles peuvent être mises en évidence expérimentalement par la plus ou moins grande diffusibilité des nitrates suivant la technique de MESTREZAT, ou par la répartition hémorachidienne du NaBr suivant la méthode plus moderne de WALTER [47].

On peut ainsi s'assurer par des études poursuivies chez l'homme et chez l'animal que la perméabilité méningée est nettement augmentée dans les réactions méningées, au stade d'inflammation vraie principalement.

Ces notions sont trop connues pour qu'il soit utile d'insister.

2° Les modifications de la chlorurorachie, de la glycorachie et de l'albuminose sont à mon avis tout à fait conformes à celles que doivent entraîner une augmentation de la perméabilité méningée.

Un simple raisonnement suffit à le prouver :

La limite de l'accroissement de la perméabilité méningée c'est la *perméabilité totale*. La composition du L. C. R. est alors identique à celle du sang ; le rapport hémorachidien de tous les constituants est égal à l'unité.

Il résulte de ce fait que l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux méningés (sous l'influence de la congestion intense, et, le cas échéant, des lésions d'endopérivascularite qui les affectent) va tendre à abaisser les rapports hémorachidiens normalement supérieurs à 1 (cas des chlorures) et à élever

au contraire les rapports normalement inférieurs à 1 (cas du glucose).

L'*hyperalbuminose* rentre en partie dans ce dernier cas. Elle reconnaît en effet une double origine :

Pour une part elle provient de l'accroissement de la vitesse de diffusion des protéides sanguins lorsque la perméabilité vasculaire augmente ; c'est une hyperalbuminose de *transsudation* qui est nettement décelable au stade d'inflammation vraie.

Elle peut encore provenir de l'*exsudation* inflammatoire pour une part très variable suivant les cas. Le plus souvent la réaction de RIVALTA pratiquée sur le L. C. R. des méningitiques est négative. Par contre E. DERRIEN<sup>1</sup> a mis en évidence les « *poussées exsudatives* » qui peuvent se produire au cours des méningites aiguës (méningites à méningocoques principalement) et dans la méningo-myélite tuberculeuse. Le liquide issu de la ponction lombaire peut alors présenter le syndrome de coagulation massive et de xanthochromie, et donner une réaction de RIVALTA positive ; cela en l'absence de tout cloisonnement rachidien.

L'augmentation de la perméabilité méningée sous l'influence d'une réaction inflammatoire entraîne donc bien une modification de l'équilibre hémorachidien, mais celle-ci ne tarde pas à être masquée par l'intervention de facteurs indépendants de cette perméabilité.

1. E. DERRIEN. Exposé de titres et travaux, Montpellier, 1918.

Il en résulte qu'au cours des inflammations méningées, l'étude directe des variations de K (calculé à partir de la relation de E. DERRIEN sous la forme

$$K = \frac{C. r.}{S} \times \sqrt{i}) \text{ ne peut fournir aucun renseignement}$$

sur la forme des équilibres hémorachidiens correspondant aux variations de la perméabilité méningée.

C'est l'effet global de l'intrication des divers facteurs perturbateurs sur la répartition  $\frac{C. r.}{S}$  qui est

ainsi mis en évidence. Par là même, cette étude ne manque d'ailleurs pas d'intérêt, du point de vue du diagnostic comme du pronostic des méningites aiguës. C'est ce qu'a montré E. DERRIEN dès 1917.

Voici quelques exemples extraits de ses notes de laboratoire :

TABLEAU XVIII.

| Méningites C. Sp. à méningoc. |       |         | L. C. R.                                                   |          |       |         | Plasma |         | Na Cl Cr. |    | Gluc. C.r. | K       | K (Glucose) |
|-------------------------------|-------|---------|------------------------------------------------------------|----------|-------|---------|--------|---------|-----------|----|------------|---------|-------------|
| N <sup>o</sup>                | Noms  | Date    | Remarques                                                  | Albumine | Na Cl | Glucose | Na Cl  | Glucose | Na Cl     | S. | Glucose S. | (Na Cl) |             |
| 11                            | Laff. | 26-1-17 | Purulent.                                                  | 2,40     | 7,1   | 0,37    | 6,04   | 1,92    | 1,17 (5)  |    | 0,19       | 3,52    | 1,33        |
|                               |       | 29-1-17 | Presque incolore.<br>Presque limpide. Léger voile fibrine. | 1,2      | 6,85  | 0,55    | 5,82   | 1,70    | 1,17 (6)  |    | 0,32       | 3,53    | 2,21        |
|                               |       | 30-1-17 | Limpide tr. faiblement xantho.                             | 1,6      | 6,9   | 0,73    | 5,79   | 1,60    | 1,19      |    | 0,45       | 3,57    | 3,12        |
| 14                            | Serr. | 31-1-17 | Incolore, trouble, purulent.                               | 4,50     | 6,6   | 0,29    | 5,55   | 2,00    | 1,19      |    | 0,14 (5)   | 3,56    | 0,993       |
|                               |       | 1-2-17  | Incolore, trouble, culot purulent.                         | 2,0      | 6,8   |         | 5,56   |         | 1,22      |    |            | 3,66    |             |
|                               |       | 3-2-17  | Incolore, très faible dépos.                               | 1,20     | 7,15  | 0,47    | 5,85   | 1,68    | 1,22      |    | 0,28       | 3,66    | 1,917       |
| 15                            | Font. | 1-2-17  | Incolore, trouble, culot purulent.                         | 3,60     | 6,60  |         | 5,60   |         | 1,17      |    |            | 3,53    |             |
|                               |       | 3-2-17  | Lég. trouble xanto.                                        | 2,10     | 7,05  | 0,50    | 5,98   | 1,36    | 1,17      |    | 0,36       | 3,53    | 2,52        |
| 18                            | Hitt. | 8-2-17  | Trouble. Très lég. xanto.                                  | 2,2      | 6,35  | 0,25    | 5,61   | 1,46    | 1,13      |    | 0,17       | 3,39    | 1,19        |

TABLEAU XVIII.

| Méningites C. Sp. à méningoc. |         |         | L. C. R.                                                           |               |       |         | Plasma   |         | Na Cl Cr. |    | Gluc. C.r. | K        | K (Glu-<br>cose) |
|-------------------------------|---------|---------|--------------------------------------------------------------------|---------------|-------|---------|----------|---------|-----------|----|------------|----------|------------------|
| N <sup>o</sup>                | Noms    | Date    | Remarques                                                          | Albu-<br>mine | Na Cl | Glucose | Na Cl    | Glucose | Na Cl     | S. | Glucose S. | (Na Cl)  |                  |
| 19                            | Be.     | 8-2-17  | Limpide et incolore.                                               | 0,60          | 7,3   | 0,61    | 6,20     | 1,40    | 1,17 (6)  |    | 0,43       | 3,538    | 3,04             |
| 25                            | Daum.   | 27-2-17 | Incol. Trouble culot purulent.                                     | 1,50          | 6,41  | 0,48    | 5,42     | 1,14    | 1,18      |    | 0,42       | 3,54     | 2,94             |
|                               |         | 28-2-17 | Lég. jaune, un flocon fibrine, culot purulent, 60 % polynucéaires. | 1,20          | 6,35  | 0,50    | 5,17     | 1,34    | 1,20      |    | 0,37       | 3,62     | 2,61             |
|                               |         | 2-3-17  | Lég. xantho. Un flocon fibrine.                                    | 0,96          | 6,50  | 0,50    | 5,29 (7) | 1,29    | 1,22      |    | 0,38       | 3,66     | 2,70             |
| Méningites tuberculeuses      |         |         |                                                                    |               |       |         |          |         |           |    |            |          |                  |
| 23                            | Comb.   | 20-2-17 | Xantho. 83 lymphoc.                                                | 3,6           | 6,0   | 0,20    | 5,09     | 1,50    | 1,17 (6)  |    | 0,13       | 3,52 (8) | 0,93             |
| 35                            | Boist.  | 27-4-17 | Xantho, lég. louche.<br>C. R. dans culot.                          | 2,50          | 6,43  | 0,15    | 5,56     | 1,20    | 1,15      |    | 0,125      | 3,45     | 0,87             |
| 46                            | Villen. | 22-1-18 | 72 lympho.                                                         | 1,20          | 5,75  | 0,48    | 4,90     | 1,44    | 1,17      |    | 0,33       | 3,51     | 2,31             |
| 52                            | Passer. | 18-4-18 | Légèrem. sanglant.                                                 | 1,60          | 6,12  | 0,40    | 5,00     | 1,55    | 1,22      |    | 0,25       | 3,66     | 1,75             |
|                               |         | 19-4-18 | »                                                                  | 1,20          | 6,08  | 0,30    |          | 1,52    |           |    | 0,19       |          | 1,33             |
|                               |         | 21-4-18 |                                                                    | 0,90          | 5,70  | 0,24    |          | 1,50    |           |    | 0,16       |          | 1,12             |
|                               |         | 22-4-18 |                                                                    | 0,95          | 5,75  | 0,17    |          | 1,50    |           |    | 0,11       |          | 0,70             |

E. DERRIEN résuma comme suit ses premières observations<sup>1</sup> :

1° Les variations de K (Na Cl), c'est-à-dire de NaCl C. r.

---

NaCl S

ment de NaCl C. r. tient surtout à l'abaissement de Na Cl du plasma sanguin (*c'est-à-dire au facteur S*) et si dans les méningites tuberculeuses NaCl C. r. diminue, en général, plus que dans les autres méningites, c'est que l'hypochlorurémie y est plus accentuée.

2° Le glucose C. r. est fortement abaissé dans les méningites aiguës par l'intervention de facteurs indépendants de la perméabilité ; mais pour interpréter correctement les variations du glucose C. r., alors qu'il y a souvent ici hyperglycémie variable, il est indispensable de comparer glucose C. r. à glucose S et K (Na Cl) à K (glucose).

La grande discordance entre K (Na Cl) et K (glucose) est une des caractéristiques les plus nettes des méningites *aiguës*, et la convergence progressive de ces valeurs au cours du traitement sérique dans les méningites curables, fournit un des meilleurs signes de pronostic favorable.

1. E. DERRIEN. *Exposé de titres et travaux*, Montpellier, 1918.

**B. — Le problème de la détermination de l'équilibre hémorachidien théorique en fonction de K (perméabilité).**

Aucune recherche, à ma connaissance, n'a encore été faite dans cette voie ; cela pour l'excellente raison que la plupart des auteurs s'attachant à l'étude des échanges hémorachidiens, ont voulu appliquer au système plasma-L. C. R. la loi de F. G. DONNAN.

Or, dans cette théorie statique, la membrane est *inactive*.

Etant donné les nombreux arguments qui peuvent être invoqués en faveur de la théorie dynamique de E. DERRIEN, ce problème qui met en jeu l'*activité* de la membrane doit être posé :

Quelle est la répartition hémorachidienne d'équilibre des divers constituants pour chaque valeur de la perméabilité méningée ?

En la rapportant au sujet qui vient de nous occuper, on peut, à titre d'exemple, présenter cette question sous la forme concrète suivante :

Soit un méningitique présentant un rapport hémorachidien du glucose égal à 0,20 et un rapport :  
NaCl C. r.

$\frac{\text{NaCl S}}{\text{glucose C. r.}} = 1,16$  ; quelle serait la valeur du rapport

$\frac{\text{NaCl S}}{\text{glucose S}}$  s'il n'y avait pas de glycolyse, ou, ce

qui revient au même, quelle est la part de la glycolyse dans cet abaissement ?

Je signale tout de suite que je n'ai nullement la prétention de donner la solution définitive de ce pro-

blème ; je voudrais simplement indiquer quelques aspects des recherches qu'il peut susciter et faire peut-être entrevoir un domaine d'application de la loi de E. DERRIEN, beaucoup plus étendu. Les recherches peuvent être entreprises par au moins deux voies distinctes.

Etant donné ce que nous savons actuellement des perturbations *locales* au cours des méningites (*facteur chimique*) la première idée qui vient à l'esprit est de résoudre ce problème par :

#### 1° UNE VOIE CHIMIQUE

Puisque l'abaissement de la glycorachie provient d'une glycolyse diastasique, ne pourrait-on trouver un « test » d'appréciation du glucose disparu dans le dosage d'une substance provenant de cette fermentation :

*L'acide lactique par exemple ?*

Pour plusieurs raisons cette méthode est inapplicable.

Même en admettant que le glucose subisse une fermentation lactique pure (ce qui est loin d'être la règle, nous le verrons plus loin) les phénomènes auxquels on a à faire sont très complexes. Dosons, en effet, l'acide lactique C. r. Comment allons-nous estimer son augmentation ?

En comparant l'acide lactique C. r. à l'acide lactique S et en tablant sur le fait que le rapport hémorachidien normal de ce constituant est égal à 0,84 ?

Outre de multiples inconvénients, ce procédé ne peut conduire qu'à des erreurs étant donné que la perméabilité méningée a subi une modification et que le rapport  $\frac{\text{a. lactique C. r.}}{\text{a. lactique S}}$  correspondant est lui-même inconnu.

On tournerait ainsi dans un cercle vicieux.

Notons encore que la relation qui pourrait exister entre le glucose disparu et l'acide lactique apparu n'est pas simple : vitesse de diffusion du glucose du sang vers le L. C. R., activité glycolytique, vitesse de diffusion de l'acide lactique du L. C. R. vers le sang entrent en jeu.

Ne pourrait-on alors tenter une évaluation indirecte de la glycolyse à partir de l'abaissement du rapport hémorachidien des *bicarbonates* ?

On sait, en effet, que l'acide lactique issu de la dislocation du glucose se neutralise en décomposant les bicarbonates du L. C. R. au fur et à mesure de sa formation. D'autre part, l'abaissement de la R. A. C. r. est facilement calculable par rapport à la valeur de la R. A. S. (le rapport normal  $\frac{\text{CO}^3\text{HNa C. r.}}{\text{CO}^3\text{HNa S}}$

étant égal à 1, il conserve vraisemblablement cette valeur lorsque la perméabilité méningée varie).

Le Professeur P. CRISTOL a amorcé quelques recherches dans cette voie et s'est vite aperçu que si l'abaissement de la R. A. C. r. au cours des méningites est bien le fait d'une lactacidose locale par glycolyse lactique, comme il l'avait montré avec P. MON-

NIER, inversement toute glycolyse méningitique ne s'accompagne pas forcément d'un abaissement parallèle du taux des bicarbonates rachidiens.

Suivant les conditions d'anaérobiose ou d'aérobiose du milieu, la nature des diastases glycolytiques (leucocytaires ou microbiennes), la rapidité de la glycolyse, la fermentation du glucose pourra s'arrêter au stade de fermentation lactique pure, ou bien se poursuivre vers les stades ultérieurs.

Voici deux exemples correspondants à ces deux éventualités :

1° Méningite à streptocoque

$$\frac{\text{Glucose C.r.} \quad 0 \text{ gr. } 02}{\text{Glucose S.} \quad 1 \text{ gr. } 00} = 0,02$$

$$\frac{\text{R.A. C.r.} \quad 350 \text{ cm}^3 \text{ CO}_2 \text{ 0/00}}{\text{R.A. S.} \quad 520 \text{ cm}^3 \text{ CO}_2 \text{ 0/00}} = 0,67$$

L'abaissement de la R. A. C. r. est égal à :

$$520 \text{ cm}^3 \text{ CO}_2 - 350 \text{ cm}^3 \text{ CO}_2 = 170 \text{ cm}^3 \text{ CO}_2 \text{ par litre,}$$

$$\text{ou, exprimé en poids : } \frac{44 \times 170}{22.400} = 0 \text{ gr. } 33 \text{ par litre.}$$

Il est dû la formation de :

$$\frac{90 \times 0,33}{44} = 0 \text{ gr. } 67 \text{ d'a lactique par litre.}$$

et par conséquent à la disparition de 0 gr. 67 de glucose par litre de L. C. R. Etant donné qu'il restait 0 gr. 02 de glucose, on peut admettre que s'il n'y avait pas eu de glycolyse, c'est-à-dire en l'absence

des facteurs chimiques locaux, la glycorachie aurait été trouvée égale à :

$$0 \text{ gr. } 67 + 0 \text{ gr. } 02 = 0 \text{ gr. } 69 \text{ par litre.}$$

$$\text{D'où un rapport h mo-rachidien } \frac{0 \text{ gr. } 69}{1 \text{ gr.}} = 0,69$$

nettement élevé par l'intervention du seul facteur K (perméabilité) :

$$K (\text{Glucose}) = 0,69 \times 7 = 4,83.$$

Ces résultats sont en accord avec l'abaissement observé dans le rapport des chlorures :

$$\begin{array}{rcl} \text{Na Cl C.r.} & 5 \text{ gr. } 61 & \\ \hline & & \\ \text{Na Cl S.} & 4 \text{ gr. } 91 & \\ \hline & & \\ K (\text{Na Cl}) & = 1,14 \times 3 = 3,42 & \end{array}$$

## 2  Méningite tuberculeuse

$$\begin{array}{rcl} \text{Glucose S.} & 0 \text{ gr. } 22 & \\ \hline & & \\ \text{Glucose C.r.} & 1 \text{ gr. } 32 & \\ \hline & & \\ \text{R.A Cr.} & 460 \text{ cm}^3 \text{ Co}^2 \text{ 0/00} & \\ \hline & & \\ \text{R.A. S.} & 500 \text{ cm}^3 \text{ Co}^2 \text{ 0/00} & \\ \hline & & \end{array} = 0,16$$

$$\frac{\text{R.A Cr.}}{\text{R.A. S.}} = \frac{460 \text{ cm}^3 \text{ Co}^2 \text{ 0/00}}{500 \text{ cm}^3 \text{ Co}^2 \text{ 0/00}} = 0,92$$

Ce cas s'oppose au précédent par le fait qu'à un rapport h mo-rachidien du glucose très abaissé correspond un rapport sensiblement normal des bicarbonates. La R. A. C. r. n'est, en effet, abaissée que de  $500-460=40 \text{ cm}^3 \text{ CO}_2$  par litre, représentant 8/100 de la R. A. S; on est donc très près de la zone d'approximation. Le calcul de la lactacidose locale serait, par conséquent, sans grand intérêt, et l'évaluation du glucose disparu sans aucun rapport avec l'import-

tance de la glycolyse mise en évidence par les dosages.

Il faut alors admettre que, dans des cas analogues, *la fermentation du glucose dépasse le stade de fermentation lactique* ; il y a certainement *lactacidolyse* et restauration de la R. A. C. r. par la production de  $\text{CO}_2$  mise en évidence par les travaux anciens de KRAUSS [30] et de LÉPINE [34].

Cette voie chimique conduit donc au très intéressant problème des fermentations du glucose C. r., mais, pour mener à bien cette étude, il faudrait pouvoir s'assurer, par des recoupements, de l'exactitude des évaluations tentées<sup>1</sup>.

Dans le cas de la méningite à streptocoques, par exemple, l'abaissement de la R. A. C. r. nous a-t-elle permis de calculer avec une approximation suffisante le glucose disparu ? Autrement dit : le rapport :

$$\frac{\text{glucose C. r.}}{\text{glucose S}} = 0,69 \text{ est-il bien le rapport d'équilibre}$$

pour la nouvelle valeur de la perméabilité ménagée ?

Ce n'est que dans l'affirmative que nous serons autorisés à parler de fermentation lactique pure.

1. Les phénomènes sont en effet assez compliqués du fait des échanges  $\text{Plasma} \rightleftharpoons \text{L. C. R.}$ . Ce que nous appelons la « quantité de glucose disparu » correspond en réalité à un équilibre entre le débit du glucose qui diffuse du plasma vers le L. C. R. pour tendre à rétablir la répartition glycosique d'équilibre et la quantité de glucose C. r. qui disparaît par glycolyse.

L'« abaissement de la R. A. C. r. » résulte de même d'un équilibre entre la décomposition des bicarbonates par l'acide lactique provenant de la glycolyse et la diffusion des bicarbonates S vers le L. C. R. pour tendre à rétablir l'égalité de répartition.

Les résultats que j'espère obtenir par la « voie physique » qui va être envisagée maintenant, fourniront peut-être ces recoupements nécessaires.

## 2° VOIE PHYSICO-CHIMIQUE

Les cadres de ce travail préliminaire ne permettent pas d'envisager la totalité du problème auquel conduit cette voie.

Qu'il me suffise d'envisager ici le cas particulier correspondant aux questions traitées :

*Peut-on déterminer, à partir du rapport  $\frac{C. r.}{S}$  effectif d'un constituant dont la répartition hémorachidienne n'est influencée que par le facteur perméabilité, la valeur théorique du rapport d'équilibre des autres constituants pour chaque degré de perméabilité méningée ?*

Il me semble qu'une résolution graphique de ce problème pourrait être tentée :

Admettons que la répartition hémorachidienne des chlorures puisse servir de test de perméabilité méningée, c'est-à-dire que les variations du rapport  $\frac{NaCl}{C. r.}$

$\frac{NaCl}{S}$  dépendent surtout de cette perméabilité (ce qui est très vraisemblable).

Nous allons, dès lors, pouvoir utiliser deux repères :

1° Lorsque la perméabilité méningée est totale, les rapports  $\frac{C. r.}{S}$  sont égaux à l'unité pour tous les constituants.

C'est-à-dire que :

|      |                    |                                                           |
|------|--------------------|-----------------------------------------------------------|
| pour | K (Na Cl)          | $= \frac{\text{C.r.}}{\text{S.}} \sqrt{i} = 1 \times 3$   |
| on a | K (Glucose)        | $= \frac{\text{C.r.}}{\text{S.}} \sqrt{i} = 1 \times 7$   |
|      | K (Bicarbonates)   | $= \frac{\text{C.r.}}{\text{S.}} \sqrt{i} = 1 \times 3,6$ |
|      | K (Acide lactique) | $= \frac{\text{C.r.}}{\text{S.}} \sqrt{i} = 1 \times 4,3$ |
|      | K (urée)           | $= \frac{\text{C.r.}}{\text{S.}} \sqrt{i} = 1 \times 4$   |
|      | etc.               | etc. etc.                                                 |

2° Lorsque la perméabilité méningée est normale,  $K=3,6(6)$  pour tous les constituants : la répartition hémoméningée obéit à la loi de E. DERRIEN.

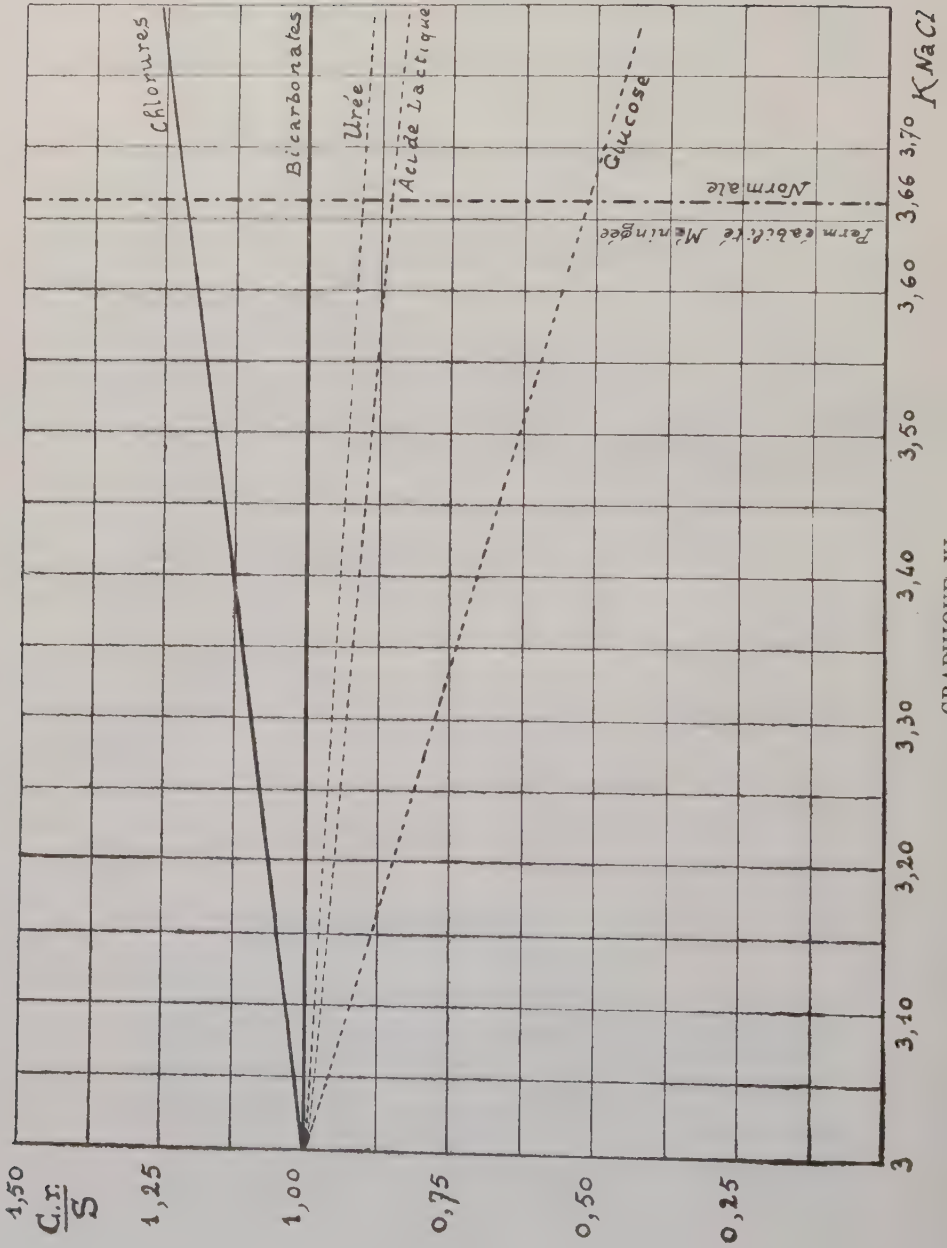
Portons donc en abscisse les variations de  $K$  (Na Cl) de la valeur 3 prise comme origine à 3,66, et en or-

donnée les rapports  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$  ; nos deux repères se tra-

duiront sur le graphique, d'une part, par le point

$\frac{\text{C. r.}}{\text{S}} = 1$  commun à toutes les substances et corres-

pondant à  $K$  (Na Cl)=3, d'autre part, par une série de points d'abscisse commune  $K$  (Na Cl)=3,66 et d'ordonnées respectivement égales à la valeur du rapport hémorachidien normal de chaque substance considérée (voir le graphique ci-joint).



GRAPHIQUE XI

J'ai réuni provisoirement par des droites les points  
d'abscisse commune 3,66 au point commun  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}} = 1$

d'abscisse 3. Chacune des droites de ce système convergent représente la variation de la répartition hémo-rachidienne de la substance correspondante en fonction de la variation de la perméabilité méningée (représentée par  $K(\text{Na Cl})$ ).

Il est bien entendu que cette représentation graphique est très schématique. Seule la variation de  $\frac{\text{NaCl C. r.}}{\text{NaCl S}}$

est une fonction linéaire de  $K(\text{Na Cl})$ .

$\text{NaCl S}$

Pour les autres substances l'allure des courbes reste à déterminer.

Mais, dès à présent, les considérations suivantes montrent l'intérêt de cette solution :

Reprenons par exemple le cas de la méningite à streptocoques ; le rapport  $\frac{\text{Na Cl C. r.}}{\text{Na Cl S}}$  étant égal à

1,14, c'est-à-dire  $K(\text{Na Cl}) = 3,42$ , quelle serait la valeur du rapport hémo-rachidien du glucose s'il n'y avait pas glycolyse ?

La solution de ce problème est simple, le graphique pouvant jouer le rôle d'une abaque. Il suffit de

mener par  $K = 3,42$  une parallèle à l'axe des  $\frac{\text{C. r.}}{\text{S}}$ .

*L'intersection des droites représentatives par cette verticale fournit alors les valeurs des rapports théoriques d'équilibre des substances correspondantes,*

*pour cette perméabilité.* On voit, en particulier, que le point d'intersection de la droite « glucose » a pour ordonnée :

$$\frac{\text{Glucose C.r.}}{\text{Glucose S.}} = 0,69 \text{ environ.}$$

Il est intéressant de noter que c'est précisément là la valeur que nous avons trouvée par la « voie chimique ».

On pourrait de même évaluer les modifications de concentration de l'acide lactique C. r. ou de toute autre substance et tenter, sur cette base, l'étude des diverses fermentations glycosiques céphalo-rachidiennes dont il a été question précédemment.

Il est à remarquer encore qu'en valeur absolue la pente de la droite (glucose) est plus forte que celle de la droite (Na Cl). On comprend alors fort bien les indications qui résultent des travaux de VOISIN et de MESTREZAT, à savoir que lors d'une légère augmentation de la perméabilité méningée (stade congestif), c'est l'élévation du glucose C. r. qui est tout d'abord perceptible.

Je signalerai, pour terminer, qu'une nouvelle étude des équilibres sang-transsudats pourra vraisemblablement être tentée par cette voie, et ce sera là son plus grand intérêt. Peut-être sera-t-il possible de montrer ainsi que la même loi de diffusion préside aux divers échanges humoraux (les différences de répartition observées dépendant alors surtout du facteur membrane) et de reconnaître, le cas échéant, ses limites d'application. Il est possible, en effet, que

dans certaines conditions les équilibres observés se rapprochent de ceux de DONNAN.

Cette question dont l'intérêt physico-chimique, physico-pathologique et clinique ne saurait échapper sera reprise ultérieurement.

Je me bornerai, pour l'instant, aux *conclusions suivantes* :

*Les conditions de l'équilibre hémorachidien diffèrent suivant le degré de perméabilité méningée.*

*Cette intervention du « FACTEUR MEMBRANE » (K perméabilité) constitue un nouvel argument contre l'existence d'un équilibre hémorachidien STATIQUE du type des équilibres de F. G. DONNAN.*

*Elle plaide, au contraire, pour un équilibre DYNAMIQUE dont l'expression approchée est donnée par la loi de E. DERRIEN.*

Il est à noter enfin que l'étude des affections méningées fournit un exemple très net de l'intrication des divers facteurs que nous avons tenté d'étudier séparément : variations de S, variations de C. r. et variation de K (perméabilité).

Il est possible de se faire ainsi une idée de la complexité des équilibres hémorachidiens et, en même temps, de l'intérêt que présente la loi de E. DERRIEN pour leur étude :

*Toute variation de concentration d'un constituant du L. C. R. ne peut être bien interprétée si l'on ne connaît pas la concentration plasmatique de ce même constituant. Un taux « normal » d'Na Cl C. r. par*

*exemple, peut cacher une hyperchlorurémie avec altération de K (perméabilité), et un taux « hypo » peut correspondre simplement à une hypochlorurémie avec méninges saines et constante hémo-méningée normale.*

## CONCLUSIONS

Il résulte donc de l'ensemble de ces considérations physiologiques, physico-chimiques et physio-pathologiques :

**1° Que dans les espaces sous-arachnoïdiens les échanges qui se font entre le sang et le L. C. R. sont dus à la perméabilité vasculaire méningée.**

**2° Que les équilibres qui s'établissent incontestablement entre ces deux humeurs ne sont pas régis par la loi statique de F. G. Donnan.**

**3° Que c'est la loi dynamique de E. Derrien qui s'applique le mieux à ces échanges.**

Loi statistique moyenne, comme la plupart des lois physiques et physico-chimiques, cette loi ne peut évidemment rendre compte de tous les phénomènes secondaires qui viennent interférer avec le mécanisme fondamental de l'équilibre hémorachidien.

Comme le dit très justement R. PETEL dans sa thèse (p. 50-51) :

« Le rapport de E. DERRIEN n'indique qu'une tendance, d'ailleurs incontestable, vers un équilibre de repos approximatif et facile à rompre. »

Mais, le fait de connaître le mécanisme basal de ces échanges et de pouvoir calculer avec une approximation suffisante dans l'état actuel de nos connais-

sances biologiques la valeur des rapports d'équilibre, revêt une importance considérable pour l'étude des phénomènes hémoméningés.

C'est à partir de cette loi que peut être tentée avec le plus de chances de succès l'étude des nombreux facteurs perturbateurs, qu'ils soient d'origine humorale ou anatomique, physiologique ou pathologique.

C'est cette étude méthodique dont j'ai tenté de donner un premier aperçu qui permettra de fournir dans l'avenir des éléments de grande valeur pour le diagnostic et le pronostic des affections du système nerveux central.

Il n'est pas possible encore d'entreprendre une étude clinique complète sur ces nouvelles bases.

Mais d'ores et déjà il y a lieu d'attacher la plus grande attention à l'opinion exprimée dès 1917 par E. DERRIEN qui a eu le grand mérite d'ouvrir ces nouvelles voies d'investigation :

*« A la chimie pathologique du L. C. R. par simple comparaison avec un liquide « normal », il faudra désormais substituer une CHIMIE HÉMO-MÉNINGÉE. »*

## BIBLIOGRAPHIE

### CHAPITRES II & III

#### PHYSIOLOGIE

- 1) AHRENS (H.). — Experimentelle Untersuchungen über den Strom des Liquor cerebrospinalis. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.*, Berl. u. Leipz., 1913, Orig. 15, pp. 578-593.
- 2) ANTONI (N.). — Veränderungen des intrakraniellen Druckes. *Nord. Med. Tidskr.*, 1932, 4, pp. 905-913.
- 3) ASKANAZY (M.). — Zur Physiologie und Pathologie der Plexus chorioidei. *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.*, Iéna, 1914, 17, pp. 85-103.
- 4) AYALA (G.). — Die Physiopathologie der Mechanik des Liquor cerebrospinalis und der Rachialquotient. *Monatsch. f. Psych. u. Neurol.* Berlin, 1925, 58, pp. 65-101.
- 5) AYER (J. B.). — Ponctions combinées. *Transac. Amer. Neurol. Assoc.*, 1921, p. 272.
- 6) AYER (J. B.) et SOLOMON (H. C.). — Cerebrospinal fluid from different loci. *Arch Neurol. and Psych.*, 1925, 14, pp. 303-314.
- 7) BAILLIART (P.). — Pression artérielle rétinienne et hypertension intra-cranienne. *Verh. 13, internat. Kongr. Ophthalm.*, 1930, 2, p. 414.

- 8) BARRÉ et KLEIN. — Effets des injections hyper et hypotoniques sur la pression du L. C. R. Influence dominante de la température des liquides injectés en petites quantités. *Revue Neur.*, 1932, 1, pp. 720-730.
- 9) BAUMANN. — Ueber Messung u. Bedeutung d. Liquordruckes. *Munch. Med. Wschr.*, 1931, 78, p. 311.
- 10) BECHT (F. C.). — Studies on the cerebrospinal fluid. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1920-1921, 51, pp. 1-125.
- 11) BECHT (F. C.) et GUNNAR (H.). — Studies on the cerebrospinal fluid. *Am. J. of Physiol.*, 1920-21.
- 12) BECHT (F. C.) et MATILL (P. M.). — Studies on the cerebrospinal fluid. *Amer. Journ. of Physiologie*, 1920-1921, 51, pp. 126-173.
- 13) BECKER (E.). — Ueber pulsatorische Wellenbewegungen im Liquor c. sp. *Verk. dtsch. ges. Kreislauforsch.*, 1931, p. 153.
- 14) BOROOK (H.) et WINEGARDEN (H. M.). — *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1931, 17, pp. 3, 13, 75-91.
- 15) BUNGART (J.). — 1) Festschr. z. ; Feier d. 10. *Jahr. d. Ak. f. pr. Med. Köln.*, 1915. — 2) Zur Physiologie und Pathologie des Subarachnoidalraumes und des Liquor cerebrospinalis. *Schmidt's Jahrb.*, Bonn, 1915, 322, pp. 698-737.
- 16) CAPPELLETTI. — L'écoulement de liquide cérébrospinal par la fistule céphalo-rachidienne en conditions normales et sous l'influence de quelques médicaments. *Atti dell Accad. di Scienze mediche e naturali di Ferrara*, 1900, vol. 74, fas. I-II, et *Arch. Ital. Biol.*, 1900, 35, fasc. 2, p. 463.
- 17) CASTEX, MARIANO, ONTANEDA. — Der Druck des Liquors in der grosser Zisterne. *Prens. Med. Argent.*, 1932, 18, p. 427.
- 18) CASTEX, ONTANEDA, MAZZEI. — Anderung d. Liquordruckes bei Stellungswechsel. *Rev. d'Otol.*, 1931, 6, p. 11.

- 19) CATHELIN. — La circulation du L. C. R. Paris, 1912.
- 20) CAVAZZANI. — Contribution à la physiol. du L. C. R. *Policlinico*, 1903, 7, fas. 8, p. 241, et *Ztblt. f. Physiol.*, 1903, 14, p. 473.
- 21) CAVAZZANI. — Sur la circulation du L. C. R. *Zentralblatt für Physiol.*, 1892, n° 14, 8 octobre, p. 393. et *Arch. Ital. Biol.*, 1893, 18, p. 475.
- 22) CAVAZZANI. — 1) Contribution à la physiologie du L. C. R. *Atti dell'Accademia med. chir. di Scienze naturali di Ferrara*, 1901. — 2) Interne alla Influenza negativa di alcutri Linfagoghi, sulla formazione del liq. cere. spin. *Revista sperimentale di Freniatria*, 1901, vol. 27, p. 172. — 3) Revista steria-critica degli studii fisiologici sul L. C. S. *Revista sperimentale di Freniatria*, 1901, n° 27, p. 582.
- 23) CAVAZZANI. — La fistule céphalo-rachid. *Atti dell'Accademia di Ferrara*, 1899, et *Arch. Ital. Biol.*, 1899, 31, p. 465.
- 24) CAVAZZANI. — Weiteres über die cerebrospinal flussigkeit. *Zent. blt. f. Physiol.*, 1896, n° 4, et *Revista sperimentale di Freniatria*, 1901, vol. 27, fasc. 2.
- 25) CESTAN et RISER. — Les injections d'air dans les espaces sous-arachnoïdiens. *Soc. Neurol.*, Paris, 5 juillet 1923.
- 26) CESTAN, RISER et LABORDE (H.). — Le liquide ventriculaire. Physiologie des ventricules cérébraux chez l'homme. *Annales de Médecine*, avril 1923.
- 27) CESTAN, RISER et LABORDE (H.). — Absorption des substances étrangères au niveau des ventricules cérébraux. *C. R. Soc. Biol*, 1923, 88, pp. 73-75.
- 28) CESTAN, RISER et LABORDE. — L'absorption des substances étrangères au niveau des espaces sous-arachnoïdiens spinaux chez l'homme. *C. R. Soc. de Biol.*, 1923, 88, p. 661.

- 29) CESTAN, RISER et LABORDE. — Recherches sur la physio-pathologie des ventricules cérébraux chez l'homme. *Rev. Neurol.*, 1923, 30, pp. 353-357.
- 30) CESTAN et RISER. — Directives modernes du traitement des méningites et des névrauxites infectieuses. *Paris Médical*, octobre 1923.
- 31) CESTAN, RISER et PÉRÈS. — Physio-pathologie des ventricules cérébraux dans la syphilis nerveuse. *Annales de Médecine*, 1924, 15, pp. 201-222.
- 32) CESTAN et RISER. — Voie d'accès de la sérothérapie intracranienne. *Gaz. des Hôpitaux*, 1924, 97, pp. 1337-1342.
- 33) CESTAN, RISER et LABORDE (H.). — Bases expérimentales du traitement intraventriculaire et intraméningé. *Rev. Neurol.*, 1924, 31, pp. 12-22.
- 34) CESTAN et RISER. — Exploration des ventricules cérébraux. *Sud Médical et Chirurgical*, 15 mars 1924.
- 35) CESTAN et RISER. — Ventriculographie cérébrale par pneumorachie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1924, 48, pp. 953-961.
- 36) CESTAN, RISER et LABORDE (H.). — La « perméabilité méningée » n'est qu'une des formes de la perméabilité vasculaire. *Presse Médicale*, 7 octobre 1925.
- 37) CESTAN, RISER et MÉRIEL (P.). — Diagnostic des tumeurs multiples de la moelle. *Paris Médical*, 29 août 1925.
- 38) CESTAN, RISER et PÉRÈS. — La thérapeutique intraventriculaire de la paralysie générale. *Journ. of Neur. and Mental Diseases*, sept. 1927.
- 39) CLAISSE (P.) et LÉVY (Ch.). — Etude histologique d'un cas d'hydrocéphalie interne (Hypertrophie des plexus). *Bull. de la Soc. Anat.*, 1897, 72, pp. 264-266.

- 40) CLAUDE (H.), TARGOWLA (R.) et LAMACHE (A.). — Influence de la recherche du réflexe solaire sur la pression du L. C. R. *Revue Neurol.*, 1926, 33, pp. 1098.
- 41) CLAUDE (H.) et LAMACHE (A.). — Tension artérielle et tension céphalo-rachidienne. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 1, p. 325.
- 42) CLAUDE (H.), LAMACHE (A.) et AUBRY. — Compression des veines du cou et tension céphalo-rachidienne. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 1, p. 261.
- 43) CLAUDE (H.), TARGOWLA (R.) et LAMACHE (A.). — Pression du L. C. R. et pression veineuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 1, p. 259.
- 44) COUPIN (M<sup>lle</sup> F.). — Sur les formation choroïdiennes des urodèles. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 85, p. 627. — Sur les formations choroïdiennes des sélaciens. *Idem.*, p. 699.
- 45) COUPIN (M<sup>lle</sup> F.). — Les formations choroïdiennes des poissons. *Arch. de Morph. gén. et expérim.*, Paris, 1924, n° 20, pp. 1-156.
- 46) COUPIN (M<sup>lle</sup> F.). — Les formations choroïdiennes des poissons et la question de l'origine du L. C. R. *Schweiz. Arch. Neur.*, 1930, 26, p. 227.
- 47) CUSHING (H.). — Studies on the cerebro-spinal fluid. *Journ. Med. Research.*, 1914-1915, 26, p. 1-19.
- 48) CUSHING (H.). — The third circulation and its channels. *Lancet*, 1925, 2, pp. 851-857.
- 49) CUSHING (H.). — Studies in intracranial Physiol. and Surgery. *Oxford Univers. Press.*, 1925.
- 50) DALSTROM et WIDEROE. — Studie über den Liquor cerebrospinalis und dessen Kommunikationsverhältnisse bei syphiligen Geisteskrankheiten. *Zeitschr. Neurol. und Psych.*, 1921, 72, p. 75-104.

- 51) DANDY (W. E.) et BLACKFAN (K. D.). — An experimental and clinical study of internal hydrocephalus. *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 1913, 61, p. 2216.
- 52) DANDY (W. E.) et BLACKFAN (K. D.). — Internal Hydrocephalus an exp. clinical and pathological study. *Amer. J. Diseases Children*, déc. 1914, 8, pp. 406-482, et in *Beitr. z. Klin. Chir. Tübing.*, 1914, 93, pp. 392-486.
- 53) DE HARVEN. — Influence des traumatismes sur la structure des plexus choroïdes. Contribution à l'histopathologie de l'épithélium choroïdien chez l'homme. In *Travaux de l'Ambulance de l'Océan*, décembre 1917, 1, fasc. 2, Paris.
- 54) DIÉTRICH (A.). — Ueber die Beziehungen der Plexus chorioidei zur Liquorbildung. *Münch. med. Wchnschr.*, 1926, 73, p. 346.
- 55) DIXON (E.) et HALLIBURTON (W. D.). — The Action of the choroid. Plexuses on the Secretion of cerebrospinal fluid. *Proceedings of the physiol. Soc.*, 10 mars 1910. In *Journ. of physiol.*, 1910, n° 3.
- 56) DIXON (W. E.) et HALLIBURTON (W. D.). — The action of drugs upon the cerebral vessels. *Quart Journ. Exper. Physiol.*, London, 1910, 3, pp. 315-318.
- 57) DIXON (W. E.) et HALLIBURTON (W. D.). — The cerebrospinal fluid.  
I. — Secretion of the fluid. *Journ. Physiol.*, London, 1913, 47, pp. 215-242.
- 58) DIXON (W. E.) et HALLIBURTON (W. D.). — The cerebrospinal fluid.  
II. — Cerebrospinal pressure. *Journ. Physiol.*, London, 1914, 18, pp. 129-153.
- 59) DIXON (W. E.) et HALLIBURTON (W. D.). — The cerebrospinal fluid.

III. — The general effect of increasing the cerebrospinal pressure. *Journ. Physiol.*, London, 1914, 48, pp. 317-327.

- 60) DIXON (W. E.) et HALLIBURTON (W. D.). — The cerebrospinal fluid.

IV. — Circulation. *Journ. Physiol.*, London, 1916, 50, pp. 198-216.

- 61) DUBAR et LAMACHE. — La circulation rétinienne et la circulation cérébrale. *Verk. 13, intern. Kongr. Ophthalm.*, 1930, 2, pp. 416-419.

- 62) ENGEL (E. A.). — Ueber die Sekretionserscheinungen in den Zellen der Plexus Choroïdei des Menschen. *Arch. für Zellforsch.*, Leipz., 1908, 2, pp. 191-200.

- 63) ESCUDER NUNEZ (P.). — La rachimétrie ; étude sur la tension rachidienne différentielle ; son application clinique. *Encéphale*, 1926, 21, pp. 508-524.

- 64) FAIVRE. — Recherches sur la structure du conarium et des plexus choroïdes chez l'homme et les animaux. *C. R. Acad. des Sciences*, 1854, 93, p. 424.

- 65) FAIVRE. — Sur le conarium et les plexus choroïdes de l'homme et des animaux. *Ann. des Sciences Nat.*, 1857, 7, p. 89.

- 66) FERRARO (A.). — Le state odierno delle nostre conoscenze sulla struttura e funzione dei plessi coroidei. *Cervello*, Napoli, 1925, 4, pp. 159-197.

- 67) FLATAU (E.). — Recherches expérimentales sur la perméabilité de la barrière nerveuse centrale. *Rev. Neur.*, 1926, 2, p. 521.

- 68) FLEXNER (L. B.). — a) Problem of origin circulat. and absorption. *Quart. Rev. Biol.*, déc. 1933, 8, pp. 397-422. — b) Chemistry and Nature of c. s. fluid. *Physiol. Rew.*, 1934, 14, p. 161-187.

- 69) FLEXNER et WEED. — Factors concerned in positional alterations of intracranial pressure. *Amer. Journ. Physiol.*, 1933, 104, p. 681.
- 70) FLEXNER et WINTERS. — The rate of formation of cerebrospinal fluid in etheriz. cats. *Amer. Journ. Physiol.*, 1932, 101.
- 71) FLEXNER, CLARK, JANET et WEED. — The elasticity of the dural sac and its contents. *Amer. Journ. Physiol.*, 1932, 101, p. 292.
- 72) FOLEY et PUTNAM. — Effect of salt ingestion on cerebrospinal fluid and brain volume. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1920.
- 73) FRANCINI. — Sur la structure et la fonction des plexus choroïdes. *Arch Ital. Biologie*, 1907, 48, p. 352.
- 74) FRANCK. — Variations de la pression intra-cranienne et rythme cardiaque. *Travaux du lab. de Marey*, 1877, 3, p. 273.
- 75) FRAZIER et PEET. — Factors of influence in the origin and circulation of c. s. fluid. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1914, 35, pp. 268-282.
- 76) FRÉMONT-SMITH (F.) et DAILEY (M. E.) . — Cerebrospinal fluid chlorids. *Arch. Neur. Psych.*, 1925, 14, pp. 509-512.
- 77) FRÉMONT-SMITH (F.), THOMAS (G. W), DAILEY (M. E.) et CARROL (M. P.). — Equilibrium between cerebrospinal fluid and blood plasma; osmotic pressure (freezing point depression) of human cerebrospinal fluid and blood serum. *Brain*, 1931, 54, pp. 303-311.
- 78) FRÉMONT-SMITH (F.), DAILEY (M. E.), MERRITT (H. H.), CARROL (M. T.) et THOMAS (G. W.). — The equilibrium between cerebrospinal fluid and blood plasma. I) The composit. of the human cerebrospinal fluid and blood plasma. *Arch. of Neur.*, 1931, 25, p. 1271.

- 79) GADRAT. — De l'Espace périvasculaire du cerveau et de la moelle. *Thèse, Toulouse, 1931-1932.*
- 80) GALEOTTI. — Studio morfologico e cistologico della Volfa del Diencephale in alcuni Vertebrali. *Revista di Pathol. nerv. e ment.*, 1897, 2, p. 480. *Lo sperimentale*, déc. 1901. *Archives italiennes de Biol.*, 1902, 38, p. 187.
- 81) GALKIN (W. S.). — Zur Methodik der Injection des Lymphsystems vom Subarachnoidalraum aus (Bedeutung der Injektionstelle). *Zschr. f. d. ges. exper. Med.*, 1930, 74, pp. 482-489.
- 82) GOLDMANN. — Vitalfärbung am zentral Nervensystem. Beitrag zur Physio-Pathologie des plexus choroideus und der Hirnhäute. *Abhandlungen des Königl. Preuss. Academie der Wissensch.*, Berlin, 1913, N° 1.
- 83) GOLDMANN. — Experimentelle Untersuchungen über die Function der Plex. choroï. und der Hirnhäute. *Arch. f. Klin. Chir.*, Berlin, 1913, 101, pp. 735-741.
- 84) GOVAERTS. — Rapport sur l'équilibre osmotique du sang, au Congrès Fr. de Méd. Paris, 1927, résumant les travaux antérieurs de l'auteur, parus dans le *Bull. Acad. Royal Méd. Belg. et C. R. S. B.*, 1923, 1924, 1925.
- 85) GRYNFELT (E.) et EUZIÈRE (J.). — Recherches cytologiques sur les cellules épithéliales des plexus choroïdes de quelques mammifères. *XIV<sup>e</sup> Congrès Association des Anatomistes*, Rennes, 1912.
- 86) GRYNFELT (E.) et EUZIÈRE (J.). — Etudes cytologiques sur l'élaboration du liquide céphalo-rachidien dans les cellules des plexus choroïdes du cheval. *Bulletin Académie des Sciences et lettres*, Montpellier 15 avril 1912 (1 fig.).

- 87) GRYNFELTT (E.) et EUZIÈRE (J.). — Note sur l'hytologie des plexus choroïdes chez l'homme. *Société des Sciences Médicales*, Montpellier, 23 mai 1913, in *Montpellier Médical*, 37, p. 129 (1 fig.).
- 88) GRYNFELTT (E.) et EUZIÈRE (J.). — Sur quelques variétés de structure des cellules des plexus choroïdes. *Soc. des Sc. Méd.*, Montpellier, 20 juin 1913, in *Montpellier Médical*, 37, p. 212.
- 89) GRYNFELTT (E.) et EUZIÈRE (J.). — Note sur la structure de l'épithélium des toiles choroidiennes et l'excrétion du L. C. R. chez le Scyllium. *XV<sup>e</sup> Congrès de l'Ass. des Anatom. Lausanne*, août 1913 (6 fig.).
- 90) GRYNFELTT (E.) et EUZIÈRE (J.). — Recherches sur les variations fonctionnelles du chondriome des cellules des plexus choroïdes chez quelques mammifères. *XV<sup>e</sup> Congrès de l'Ass. des Anat.*, Lausanne, août 1913 (6 fig.).
- 91) GRYNFELTT (E.) et EUZIÈRE (J.). — Hystophysiology des Plexus choroïdes. *Revue Médico-Thérapeutique*, Paris, avril 1914 (1 fig.).
- 92) GRYNFELTT (E.). — Les Plexus Choroïdes des blessés de guerre. *Réunion médico-chirurgicale de la XIV<sup>e</sup> Région*, 4 mai 1918, in *Montpellier Médical*, 40, p. 209.
- 93) GRYNFELTT (E.) et EUZIÈRE (J.). — Recherches expérimentales sur les phénomènes cytologiques de la sécrétion du liquide cérébro-spinal. Rôle de l'Epithélium épendymaire. *C. R. Soc. Biologie*, 6 décembre 1919.
- 94) GRYNFELTT (E.). — Rôle de l'Epithélium épendymaire dans l'élaboration du L. C. R. *Languedoc Médical*, 1920, N<sup>o</sup> 23, p. 29.

- 95) HALLIBURTON (W. D.). — Physiological activity of the choroïd plexuses. *Brit. Journ. Med.* (suppl.), 1911, 2, p. 378.
- 96) HASSIN. — Hydrocephalus Studies of the pathology and pathogenesis with remarks on the cerebrospinal fluid. *Journ. of Neur.*, 1930, 24, p. 1.164.
- 97) HAUG. — Liquordruck und seine Beeinflussbarkeit durch Pharmaka und andere Reize bei Geisteskranken. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1931, N° 29.
- 98) HAUG. — Der Verlauf der Lumbaldruck kurve und deren Beeinflussbarkeit bei experimenteller veränderter Liquormenge. *Arch. Psychiatr.*, 1932, 97, p. 303.
- 99) HAUG. — Klinische und pharmakodynamische Untersuchungen des Liquordrucks vermittels Dauerdruckmessungen bei Geiteskranken. *Arch. Psychiatr.*, 1932, 97, p. 185.
- 100) HAUG et GOTTFKE. — Liquordruck und Liquorchemismus vor und nach Entfernung grosser Liquormengen, usw. *Arch. f. Psychiatr.*, 1933, 99, p. 426.
- 101) HILL (L.). — The physiol. and path. of the Cerebral Circulation. Churchill, London, 1896, et in Conference de Mott : *The Lancet*, juillet 1910, p. 4.
- 102) HOEN. — The choroid plexus as a dialysing membran. *Arch. of Neur.*, 1930, 26, p. 496.
- 103) HOWE (H. S.). — Reduction of normal cerebrospinal pressure by intravenous administration of hypertonic solutions ; experimental studies on cats. *Arch. Neur. et Psych.*, 1925, 14, pp. 315-326.
- 104) HUGHSON (W.). — A method for the administration of sodium chlorid for headaches. *Journ. Amer. Med. Ass.*, Chicago, 1921, 77, p. 1859.

- 105) HWOROSTUCHIN (W.). — Zur Frage über den Bau des Plex. Chorioideus. *Arch. f. Mikrosk. Anat.*, 1911, 77, pp. 232-244.
- 106) JACOBI (W.). — Kapillarmikroskopische Untersuchungen bei Schizophrenen. *Psychiat. Neurol. Wchnschr. Halle a S.*, 1923, 1924, 25, pp. 203-205.
- 107) JACOBI (W.). — Gefäß und Liquorstudien am Hirn des lebenden Hundes. *Arch. f. Psychiat.*, Berlin, 1925, 73, pp. 126-138.
- 108) JACOBI (W.) et MAGNUS (G.). — Elektronarkose und Hirnödem. *Zeitsch. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, 1925, 98, pp. 708-721.
- 109) JACOBI (W.) et MAGNUS (G.). — Pharmalogische Beeinflussung des Hirnwassers. *Arch. f. Psychiat.*, Berlin, 1925, 74, pp. 126-138.
- 110) JACOBI (W.) et MAGNUS (G.). — Ueber Mikroskopie und Mikrophotographie bei auffallendem Licht am lebenden Gehirn. *Deutsch. Med. Wochnschr.*, 1925, 51, p. 1.362.
- 111) JORNS. — Liquorresorption innerhalb der Hirnkammern. *Arch. Klin. Chir.*, 1932, 173, p. 163.
- 112) JORNS. — Experimentelle Untersuchungen über die Resorptions Vergänge in den Hirnkammern. *Arch. Klin. Chir.*, 1932, 171, p. 326.
- 113) KAFKA. — Liquorentstehung und Permeabilität. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1933, 130, p. 197.
- 114) KINGSBURY. — The structure and morphology of the oblongata. *Fishes Journ. of compar. Neur.*, 1897, 7, p. 1.
- 115) KLESTADT (B.). — Experimentelle Untersuchungen über die resorptive Funktion des Epithels des Plexus Choroideus und des Ependyms der Seitenventrikel. *Cbt. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1915, 26, pp. 161-166.

- 116) KRAMER (S.). — On the function of the choroid gland (choroid plexuses) of the cerebral ventricles and its relation to the toxicity of cerebrospinal fluid. *Brain*, 1911, 1912, 34, pp. 39-44.
- 117) KREBS et ROSENHAGEN. — Ueber den Stoffwechsel in Plexus Choroid. *Zeitschr. ges. Neurol. and Psych.*, 1931, 134, p. 643.
- 118) KROGH (A.). — The anatomy and Physiology of the Capillaries. *New. Haven*, 1921.
- 119) LABORDE (H.). — Recherches sur la physiologie des plexus choroïdes et de la leptoméninge. *Thèse*, de Toulouse, 1925, 128 p.
- 120) LAMACHE. — Etude sur la Tension du L. C. R. *Thèse de Paris*, 1926.
- 121) LERICHE (R.) et WERTHEIMER (P.). — Sur la possibilité de faire apparaître ou disparaître les crises dans l'épilepsie jacksonienne traumatique en modifiant par voie circulatoire la pression du liquide céphalo-rachidien. *Lyon Chirurg.*, 1921, p. 492.
- 122) LERICHE (R.). — Sur l'hypotension du L. C. R. *Lyon Chirurg.*, 1922, p. 57.
- 123) LERICHE (R.) et EMERY. — Recherches sur la pression basse du L. C. R. et ses variations provoquées à propos d'un cas d'écoulement post-traumatique du L. C. R. par l'oreille. Conséquence pratique de ces recherches. *Lyon Chirurg.*, 1922, p. 201.
- 124) LERICHE (R.). — Solutions hyper et hypotoniques. *Congrès Intern. de Chirurgie*, 1926.
- 125) LERICHE (R.). — De l'hypertension du liquide cérébro-spinal dans les traumatismes du crâne. *Presse Méd.*, 1931, 1, p. 945.

- 126) LEWANTOWSKY. — Pathologie d. Leber u. hämatoenzeph. Barrière. *Zeitschr. f. ges. Neurol. Psychiatr.*, 1930, 126, p. 484.
- 127) LEY et SPRIDIS. — Etudes des variations manométriques du L. C. R. après les injections endoveineuses de solutions salines à différentes concentrations et températures. *Fol. Neuropath. Eston.*, 1932, 12, p. 77.
- 128) LEY. — La manométrie du L. C. R. dans les cliniques. *Fol. Neuropath. Eston.*, 1932, 12, p. 165.
- 129) LOEPER, PATEL et LEMAIRE. — Traitement des hypotensions du L. C. R. Recherches expérimentales. *Presse Méd.* 1931, 1, pp. 537-539.
- 130) MAGENDIE. — Mémoire sur un liquide qui se trouve dans le crâne et la colonne vertébrale de l'homme et des animaux mammifères. *C. R. Ac. des Sciences*, 10 janvier 1825, et *Journ. de Physiol. Exp. et Pathol.*, 1825, p. 27.  
2<sup>e</sup> Mémoire : *C. R. Ac. des Sciences*, 1826, 4 décembre et *Journ. de Physiol. Exp. et Path.*, janvier 1827, p. 1.
- 131) MAGENDIE. — Recherches physiologiques sur le L. C. R., Paris, 1842.
- 132) MAVROMATI. — Sur quelques variations de la pression sanguine du L. C. R. après injection d'adrénaline et de sérum et sur la réaction méningée. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1931, 108, p. 331.
- 133) MEEK. — A Study of the choroid plexus. *Journ. of comparat., Neur. and Physiol.*, 1907, 17, n° 3, pp. 286-306.
- 134) MERIEL (P.). — Contribution à l'étude de la glycorachie. *Thèse de Toulouse*, 1926-1927.

- 135) MESTREZAT (W.). — Le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique. *Thèse* de Montpellier, 1911, 681 p., 1 vol. (A. Maloine, Paris, 1912).
- 136) MESTREZAT (W.) et LEDEBT (S.). — Sur la composition des dialysats équilibrés, *in vivo* *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 85, p. 81.
- 137) MESTREZAT (W.) et LEDEBT (S.). — Des dialysats de sérum équilibrés *in vitro*. Le rôle compensateur des chlorures. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 85, p. 55.
- 138) MILLES (G.) et HURWITZ (P.). — The effects of hypertonic solutions on cerebrospinal fluid pressure with special reference to secondary rise and toxicity. *Arch. Surg.*, 1932, 24, pp. 591-601.
- 139) MONAKOW (Von). — Circulation du L. C. R. *Schweizer Arch. fur Neur.*, 1920-1921, p. 233.
- 140) MONAKOW (Von) et MOURGUE. — 1 vol. : Alcan, édit., Paris, 1928.
- 141) MYERSON et LOMAN. — Internal jugular venous pressure in man. Its relationship to cerebrospinal uid and carotid. arter. pressures. *Arch. of Neurol.*, 1932, 27, p. 836.
- 142) NANAGAS (J. C.). — Experimental Studies on hydrocephalus. *Bull. John Hopkins Hosp.*, Baltimore, 1921, 22, pp. 381-391.
- 143) PARISOT. — 1° La pression du L. C. R. chez l'homme à l'état normal et pathologique. *XIX<sup>e</sup> Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes des pays de langue française*, Nantes, 2 avril 1909.  
2° Mesure de la pression du L. C. R. chez l'homme ; app. et techn. *Soc. Méd. Nancy*, mai 1909, et *Rev. Méd. de l'Est*, 1909, p. 456.
- 144) PARISOT. — Le rôle des modifications de pression du L. C. R. dans la symptomatologie des diverses affections. *Rev. Méd. Est*, 15 février 1910, n° 4, p. 97.

- 145) PELLIZZI (G. B.). — Ricerche istologiche sperimentali sui plessi choroidei. *Folia, Neurobiol.* Leipzig, 1911, 5, pp. 305-341.
- 146) PETEL (R.). — De la barrière hémato-méningo-encéphalique. « Perméabilité Méningée ». *Thèse de Toulouse*, 1934.
- 147) PETERHOF (R.). — Experimentelle Untersuchungen über die resorptive Funktion des Plexus choroideus. *Tartu.* (Dorpat) J. Mallö, 1924, 46 p. 2 pl., 8°.
- 148) PETTIT (A.) et GIRARD (J.). — Processus sécrétoire dans les cellules de revêtement des Plexus choroïdes des ventricules latéraux consécutif à l'administration de muscarine et d'éther. *Soc. de Biol.*, 1901, 27 juillet, p. 825.
- 149) PETTIT (A.) et GIRARD (J.). — Action de quelques substances sur l'épithélium de revêtement des plexus choroïdes du système nerveux central. *C. R. Soc. de Biologie*, 1902, 14 juin, p. 699.
- 150) PETTIT (A.) et GIRARD (J.). — 1° Sur la morphologie des plexus choroïdes du système nerveux central. *C. R. Soc. de Biol.*, 1902, 14 juin, p. 198.  
2° Sur la fonction sécrétoire des plexus choroïdes. *Arch. d'Anat. Microscop.*, 1902, sept., p. 224.
- 151) PLANQUES, RISER et SOREL. — Pression rachidienne. *Presse Médicale*, 1933.
- 152) PLANQUES. — Perméabilité méningée à l'absorption. *Thèse de Toulouse*, 1931, et avec RISER : *Ann. de Médec.*, 1932.
- 153) POLICARD (A.). — Sur quelques points de la cytologie des plexus choroïdes. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1912, 73, pp. 430-432.

- 154) POOL (J. L.), NASON (G. I.) et FORBES (H.). — The effect of norve stimulation and various drugs on the vessels of the dura mater. *Arch. of Neur. and Psych.*, déc. 1934, n° 6, 32, pp. 1.202-1.209.
- 155) PURJESZ, BELA, DANEZ et HORWATH. — Die Rolle des plexus choroideus bei die Ausscheidung der Liquor cerebrospinalis. *M Schr. Psych.*, 1930, 77, p. 319.
- 156) QUINCKE. — Uber Lumbal punktion. *Berliner Klin. Wschr.*, 1895, n° 41.
- 157) QUINCKE. — Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus. *Berliner Klin. Wschr.*, 1891, n° 38.
- 158) REINER et SCHNITZLER. — Cités par Hill, Londres 1876. Référence *Thèse* Mestrezat.
- 159) RICHT (Ch.). — Dictionnaire de physiologie : Article, Cerveau, 1907.
- 160) RIEBELING (Carl). — Uber die therapeutische Beeinflussung von pathologischen Liquordruckveränderungen. *Z. Neur.*, 1933, 145, pp. 38-45.
- 161) RISER et PLANQUES. — La perméabilité méningée à l'absorption. *Ann. Méd.*, 1932, 31, pp. 115-157.
- 162) RISER. — Du L. C. R. (Revue critique de quelques points de physiopathologie). *Encéphale*, janvier 1935, n° 1, pp. 30-39.
- 163) RISER, DAUNIC et LASSALLE. — La pneumorachie, sténoses complètes. *Presse Méd.*, 16 août 1924.
- 164) RISER et SOREL. — La tension du liquide céphalo-rachidien dans les compressions de la moelle. *Presse Méd.*, 3 mars 1928.
- 165) RISER et SOREL (Raymond). — L'hypertension crânienne ; traitement par les solutions hypertoniques ; étude clinique et expérimentale. *Paris Médical*, 1<sup>er</sup> décembre 1928.
- 166) RISSER et SOREL (Raymond). — Origine du liquide céphalo-rachidien. *Presse Méd.*, 5 sept. 1928.

- 167) RISER. — Le liquide céphalo-rachidien. 1 vol., 250 pages, Masson, Paris, 1929.
- 168) RISER. — Circulation cérébrale. Exposé de titres, Masson, 1930, et *Encéphale*, juillet-août 1931.
- 169) ROI (G.). — Sulla differente composizione del liqu. ventricolare e spinale. *Pediatria Rw.*, 1932, 39, pp. 1.122.
- 170) SCHADE (H.) et CLAUSSEN (F.). — Der onkotische Druck des Blutplasmas und die Entstehung der renal bedingten Oedeme. *Z. Klin. Med.*, 1924, 100, p. 363.
- 171) SCHLAPFER. — Uber den Bau und die Funktion der Epithelzellen des Plexus choroideus. Publié par Arnold. *Beitr. Path. Anat.*, Ziegler, 1905.
- 172) SHELLBURNE (S.), BLAIN (D.) et O'HARE (J.). — The spinal fluid in hypertension. *J. Clin. Invest.*, 1932, 11, pp. 4-89.
- 173) SICARD (Arth.). — Les injections sous-arachnoïdiennes et le liquide céphalo-rachidien. Recherches expérimentales et cliniques. *Thèse de Paris*, n° 124, 1899-1900.
- 174) SICARD. — Perméabilité méningée. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, p. 1.356.
- 175) SICARD. — Le liquide céphalo-rachidien. Masson, Paris, 1902.
- 176) SICARD (J. A.) et CESTAN (R.). — Etude de la traversée méningo-radiculaire au niveau du trou de conjugaison. *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 24 juin 1904, 21, pp. 715-725.
- 177) SOLOMON (H. C.), THOMSON (L. J.) et PFEIFFER (H. M.). — Circulation of phenolsulphone-phtaleine in the cerebrospinal system. *J. of Amer. Méd. Assoc.*, 1922, 79, pp. 1.014-1.020.

- 178) SPINA. — Über den Einfluss des hohen Blutdruckes auf die Neubildung der Zerebrospinal Flüssigkeit. *Pflügers Arch. f. Ges. Physiol.*, mai 1900, 80, pp. 370-407.
- 179) SPINA. — Experimentale Untersuchungen über die Bildung des Liquor Zerebrospinalis. *Pflügers Arch. f. Ges. Physiol.*, 1899, 76, pp. 204-218.
- 180) SPATZ (H.). — Untersuchungen über stoffspeicherung und stofftransport im Nervensystem. *Zeitschr. f. Ges. Neur. Psych.*, 1924, 89, pp. 130-137.
- 181) STARLING (E. H.). — On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *Journ. of Physiol.*, 1895-96, 19, p. 312.
- 182) STEPLEANU-HORBATSKY (V.). — Nouvelles recherches sur la circulation du L. C. R. *Presse Médicale*, 1920, 28, pp. 254-257.
- 183) STERN et GAUTIER. — Rapports entre L. C. R. et circulation sanguine. *Arch. Internat. Physiol.*, nov. 1921.
- 184) STERN et GAUTIER. — Rapports entre L. C. R. et éléments nerveux. *Arch. Internat. Physiol.*, mars 1922.
- 185) STERN et GAUTIER. — Rapports entre L. C. R. ventriculaire et L. C. R. sous-arachnoïdien. *Arch. Internat. Physiol.*, mars 1923.
- 186) STHOR (P.). — Verhandlungen der Anat. Gesel., 1921. « Über die Innervation des Plexus choroïdeus des Menschen ». *Zeitschr. f. d. Ges. Anat.*, 1 Abt., 1922, 63, pp. 562-607.
- 187) STUDNICKA. — Über das Ependym des cerebral Nervensystems der Werbel Thiere. Sitzungsbericht der Königlichen Gesellschaft der Wissenschaften. *Math. Naturw. Classe*, 1899, p. 1.
- 188) STUDNICKA. — Untersuchungen über den Bau der Ependyms des nervösen Centralorgane. *Anatomische Hefte*, 1900, fas. 48, p. 303.

- 189) STURSBURG (H.). — Ein Beitrag zur Kenntnis der cerebrospinalflüssigkeit. *Deutsch. Zeitschr. f. Nervenh.*, 1911, 42, pp. 325-334.
- 190) TESCHLER (L.). — Beiträge zur physikalisch chemischen untersuchung des Liquor cerebrospinalis. *Deutsch. Zeitschr. f. Nervenh.*, 1928, 103, pp. 87-97.
- 191) THOMAS (A.) et HAUSER (G.). — Etudes sur les lésions radiculaires et ganglionnaires du Tabès. *Iconographie de la Salpêtrière*, 1902, 15, pp. 290 et 412.
- 192) THOMSON (St. Cl.), HILL (L.) et HALLIBURTON (W. D.). — Remarques sur le L. C. R. de l'homme. *Proc. Royal. Soc.*, 1898, 64, p. 343.
- 193) VERATTI. — Cité par FERRARO. Il cervello, 1925.
- 194) WALTER (F. K.). — Wo entsteht der Liquor cerebrospinalis ? *Dtsch. Z. Nervenh.*, 1926, 90, p. 161.
- 195) WALTER (F. K.). — Theorie und Praxis der Permeabilitätsmethode mittels der Brommethode. *Arch. f. Psychiatr.*, 1927, 79, p. 363.
- 196) WALTER (F. K.). — Studien ueber die Permeabilität der Meningen.  
I. Mitt. *Z. Neur.*, 1925, 95, p. 522.  
II. Mitt. *Z. Neur.*, 1925, 97, p. 192.  
III. Mitt. *Z. Neur.*, 1925, 99, p. 548.  
IV. Mitt. *Mschr. Psychiatr.*, 1926, 60, p. 283  
V. Mitt. *Dtsch. Z. Nervenh.*, 1926, 93, p. 1.
- 197) WALTER (F. K.). — Die « Permeabilität der Meningen ». *Klin. Wschr.*, 1918, 6, p. 1618.
- 198) WALTER (F. K.). — Ergebnisse der Liquorforschung und der serologie. *Fortchr. d. Neur. Psych.*, 1929, 8, pp. 109-126.
- 199) WALTER (F. K.). — Ergebnisse der Liquorforschung. *Fortchr. d. Neur. Psych.*, 1932, 6, pp. 241-265.

- 200) WALTER (F. K.). — Stoffaustausch zwischen Z. N. S. und ubrigem Körper : Die alegemeine grundlage. *Z. Neur.*, 1932, 64, p. 240.
- 201) WALTER (F. K.). — Ergebnisse der Liquorforschung. *Fortchr. der Neur. Psych.*, 1934, 6, pp. 121-141.
- 202) WATRIN (J.). — Modifications fonctionnelles des cellules des plexus choroïdes. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 85, p. 529.
- 203) WATRIN (J.). — Réactions oxidasiques dans les plexus choroïdes. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, 86, pp. 125-127.
- 204) WEED (L. H.). — Studies on cerebrospinal fluid. II. — The theories of drainage of cerebrospinal fluid with an analysis of the methods of investigation. *Journ. Medic. Research.*, 1914-15, 26, pp. 21-49.
- 205) WEED (L. H.). — Studies on cerebrospinal fluid. III. — The pathway of escape from the subarachnoid spaces with particular reference to the arachnoid villi. *Journ. Med. Research.*, 1914-15, 26, pp. 51-91.
- Studies on cerebrospinal fluid. IV. — The dual source of cerebrospinal fluid. *Idem*, 1914-15, 26, pp. 93-111.
- 206) WEED (L. H.) et CUSHING (H.). — Studies on cerebrospinal fluid. VIII. — The effect of pituitary extract upon its secretion (coroidorrhea). *Amer. J. of Physiol.*, 1914-15, 36, pp. 77-103.
- 207) WEED (L. H. et Mc KIBBEN (P. S.). — Pressure changes in the C. S. fluid following intravenous injections of solutions of various concentration. *Amer. J. of Physiol.*, 1919-20, 48, pp. 512-530.
- 208) WEED (L. H.) et WEGEFORTH (P.). — A study of experimental meningitis. A serie of papers from the. *Army. Neuro-surgical Laboratory*, 145 pages, 17 pl. 8° édit., New-York, 1920.

- 209) WEED (L. H.) et HUGHSON (W.). — Cités par Flexner. *Amer. Journ. Physiol.*, 1921, 58, p. 53. — *Idem*, p. 101.
- 210) WEED (L. H.). — The absorption of cerebrospinal fluid into the venous system. *Amer. Journ. Anat.*, 1922-23, 31, pp. 191-221.
- 211) WEED (L. H.), FLEXNER (L. B.) et CLARK (J. H.). — The effect of dislocation of cerebrospinal fluid upon its pressure. *Amer. Journ. Physiol.*, 1932, 100, pp. 246-261.
- 212) WEIGELDT (W.). — Studien zur Physiologie und Pathologie des Liquor cerebrospinalis mit besonderer Berücksichtigung seiner örtlichen verschiedenheiten im Zell- und Eiweissgehalt. Léna, 1923, G. Fischer, 135 pages, 8<sup>e</sup> édit.
- 213) WEN CHAO MA, SCHALTENBRAND et JEN LIN CHANG. — Zur Pathologie d. Plexus chorioideus. *Dtsch. Z. Nervenhe.*, 1931, 117-119, p. 570.
- 214) WINTHER. — Über die Bestimmung des Hirndrucks mit Hilfe von Bailliarts ophtalmo dynamometer. *Psychiatr. Neur. Wschr.*, 1931, 1, pp. 5-10.
- 215) WINTHER (Knud.). — On the occurrence of changes in the intra cranial pressure, especially without tumor cerebri. *Acta Psychiatr.*, 1933, 8, pp. 131-140.
- 216) WISLOCKI (G. B.) et PUTNAM (T. J.). — Absorption from ventricles in experimentally produced internal hydrocephalus. *Amer. Journ. of Anat.*, 1921, 29, pp. 313-320.
- ZAND (N.). — Rôle protecteur de la pie-mère et des plexus choroïdes. *Rev. Neurol.*, sept. 1924.
- 217) ZAND (N.). — Les plexus choroïdes. 1 vol. 140 pages. Masson, Paris, 1930.
- 218) ZAND (N.). — La barrière protectrice interne. *Rev. Neur.*, 1933, 1, pp. 744-749.

- 219) ZANGE (J.), — Z. F. Hals. Nasen und Ohrenheilkunde, 17, p. 235, 1926.
- 220) ZANGE (J.) et KINDLER. — Die diagnostische Bedeutung des Ziternenstiches sowie des gleichzeitig verbundenen Zisternen-und Lendenstiches. Zur Entstehung, Diagnose und Klinischen Bedeutung des subarachnoidalblockes, insbesondere des Kleinhirnziternenblocks. Z. f. Hals. Nasen und Ohrenheilkunde, 1925, 12, pp. 150-165. Discussion: pp. 202-214.

#### CHAPITRE IV

##### PHYSICO-CHIMIE

- 1) ABEL. — « Vivi diffusion ». In Mathews Physiol. Chem., 2<sup>e</sup> édition, 1917, p. 471.
- 2) ALPERS (B. J.), CAMPBELL (C. J) et PRENTISS (A. M.). — The spinal fluid sugar. Arch. Neurol. and Psych., 1924, 11, p. 653.
- 3) AUGSBERGER (A.). — Ultra-filtration und kompensationsdialyse Ein Beitrag zur Frage der Ionenbindung im Blutsérum. Ergbn. d. Physiol. München, 1925, 24, pp. 618-647.
- 4) AYER (J. B.) et FOSTER (H. E.). — Quantitative estimation of the total protein in the cerebrospinal fluid. Journ. Amer. Med. Assn., 1921, 77, pp. 365-369.
- 5) BARCROFT. The respiratory fonction of the blood. Cambridge, 1925.
- 6) BECK (A.) et LAUBER (H. J.). — Die aktuelle Reaktion des Liquor cerebrospinalis. Arch. f. d. Ges. Physiol., 1929, 221, pp. 499-502.

- 7) BEECHER et HERMANN (H.). — Ueber freie und gebundene amino sauren in Blut bei Niereninsuffizienz. *Münch. Med. Wochschr.*, 1925, 72, p. 2178.
- 8) BENJAMIN (H. R.) et HESS (A. F.). — The forms of the calcium and inorganic phosphorus in human and animal sera. I. Normal, rachitic, hyper-calcémic and other conditions. *Journ. Biol. Chem.*, 1933, 100, pp. 27-55.
- 9) BENJAMIN (H. R.). — The form of the calcium and inorganic phosphorus in human and animal sera. II. The nature and significance of the filtrable, adsorbable calcium-phosphorus complex. *Journ. Biol. Chem.*, 1933, 100, pp. 57-78.
- 10) BLUM (L.) et VAN CAULAERT (C.). — Le rôle du sel dans les néphrites. Masson et Cie, Paris, 1931, 1 vol., 292 pages.
- 11) BOKELMANN (O.). — Der Milchsäuregehalt des Blutes in der Schwangerschaft und während der geburt. *Arch. f. Gynäkol.*, 1927, 129, p. 726.
- 12) BOUKOVALA (A.). — Contribution à l'étude physiopathologique de la créatininémie. *Thèse de Montpellier* 1924.
- 13) BOUSQUET et DERRIEN. — Sur la présence de composés acétoniques dans le L. C. R. au cours du diabète et en dehors du coma. *Montpellier Médical*, 1908, 26, p. 183 ; et *Bioch. Zentralblatt*, 1908, 7, p. 323.
- 14) BOUSQUET et DERRIEN. — Acétonémie et acétone dans le L. C. R. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, 68, p. 1002.
- 15) BRULL (L.) (cité par FLEXNER [41]). — *Arch Internat. Physiol.*, 1930, 32, p. 138.
- 16) CAYLA (J.). — Recherches sur les orthophosphates minéraux (phosphore inorganique) des humeurs. Dosage, répartition, évolution. *Thèse de Montpellier* 1934.

- 17) CHAUFFARD (A.), GUY LAROCHE et GRIGAUT (A.). — Le taux de la cholestérolémie dans le L. C. R. normal et pathologique. *C. R. Soc. Biol.*, 27 mai 1911, 70, pp. 855-857.
- 18) CHAUFFARD (A.), GRIGAUT et BRODIN. — Le dosage de l'acide urique du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 8 mai 1920.
- 19) COCKRILL. — Non electrolytes. Their distribution between the blood and the cerebrospinal fluid. *Arch. of Neurol.*, 1931, 25, p. 1297.
- 20) COHEN (H.). — The inorganic phosphorus content of cerebrospinal fluid. *Quart. Journ. Med.*, Oxford, 1923-24, 17, pp. 289-301.
- 21) COHEN (H.). — Magnesium content of cerebrospinal and other body fluids. *Quart. Journ. Med.*, 1927, 20, pp. 173-186.
- 22) COHN (D. J.), LEVINSON (A.) et Mc CARTHY (F.). — Physiological variations in glucose ratio of blood and cerebrospinal fluid. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1933, 103, pp. 613-619.
- 23) CRISTOL (P.). — Sur l'équilibre hémoméningé des bicarbonates. *C. R. Acad. Sc.*, 1931, 192, p. 1672.
- 24) CRISTOL (P.) et NIKOLITCH (S.). — Etude sur l'acide urique total du sérum. Uricémie normale. *Soc. des Sc. Méd. de Montpellier et du Lang. médit.*, 1922, 4, pp. 84-91.
- 25) CRISTOL (P.) et MONNIER (P.). — Sur la répartition des bicarbonates entre le sang et le L. C. R. *Soc. Chim. de France*, Section de Montpellier, séance du 17 avril 1931.
- 26) CRISTOL (P.), NIKOLITCH (S.) et BOUKOVALA (A.). — Créatininémie et créatininorachie. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Lang. Médit.*, 27 avril 1923.

- 27) CRISTOL (P.) et TRIVAS (J.). — Dosage des acides aminés par la méthode de Folin ; influence de la désalbumination acide. *Soc. des Sc. Méd. de Montpellier*, mars 1926, 7.
- 28) CUSHNY (A. R.). — The colloid-free filtrate of serum. *Journ. of Physiol.*, London, 1919-1920, 53, pp. 391-398.
- 29) DAILEY (M. E.). — The equilibrium between cerebrospinal fluid and blood plasma. VI. The distribution of sodium between cerebrospinal fluid and blood plasma. *Journ. Biol. Chem.*, 1931, 93, pp. 5-15.
- 30) DERRIEN (E.). — Premiers résultats du dosage comparé des chlorures et du glucose du sang et du L. C. R. chez l'homme. *Soc. Chim. de France*, Section de Montpellier, 13 juillet 1917.
- 31) DERRIEN (E.). — Chimisme hémoméningé ; contribution à la chimie physiopathologique comparée du sang et du L. C. R. *Réunion Méd. Chir. de la 16<sup>e</sup> Région*, 23 mars 1918.
- 32) DONNAN (F. G.). — Theorie der Membrangleichgewichte und Membranpotentiale bei Vorhandensein von nicht dialysierenden Electrolyten. *Zeitschr. f. Elektrochem.*, 1911, 17, p. 572.
- 33) DUBOULOZ (P. M.). — Etude élémentaire des phénomènes de membrane. Avec application à la pathogénie de l'hypertension artérielle. *Thèse de Lyon*, 1929.
- 34) DULCY (J.). — L'acide lactique dans le sang et les humeurs ; son taux ; ses variations ; son rôle dans la glycolyse normale et pathologique. *Thèse de Montpellier*, 1934, n° 52.
- 35) EGERER-SEHAM (G.) et NIXON (C. E.). — Comparative studies in the chemistry of blood and cerebrospinal fluid. *Arch. Int. Med.*, Chicago, 1921, 28, pp. 561-585.

- 36) EISLER (B.). — Über das Verhältnis von Kalium zu Calcium und den Magnesiumgehalt des Liquor cerebrospinalis. *Zeitschr. f. d. ges. Exp. Med.*, 1928, 61, pp. 549-559.
- 37) ESKUCKEN et LICKINT. — Einzelbeiträge zur normalen und pathologischen Physiologie des Liquor cerebrospinalis.  
I-Mitt. (Calcium) *Klin. Wschr.* n° 5, p. 13, 1926.  
II-Mitt. (pH). *Dtsch. Med. Wschr.* n° 16, 1927.  
III-Mitt. (Indican). *Münch. Med. Wschr.* n° 11, 1927.  
IV-Mitt. (Cholesterin). *Z. Neur.* 113, p. 214, 1928.  
V-Mitt. (Na Cl). *Z. Neur.*, 116, p. 348, 1928.
- 38) FREMONT-SMITH (F.) et DAILEY (M. E.). — Cerebrospinal fluid sugar. *Arch. Neurol. psych.*, 1925, 14, 390-395.
- 39) FREMONT-SMITH (F.) et DAILEY (M. E.). — Studies in the distribution of chlorides and protein between plasma and synovial fluid. *J. of Biol. Chem.*, 1926, 70 pp. 779-784.
- 40) FREMONT-SMITH (F.), DAILEY (M. E.), MERRIT (H. H.), CARROLL (M. T.) et THOMAS (G. W.). — The equilibrium between cerebrospinal fluid and blood plasma. I. The composition of the human cerebrospinal fluid and blood plasma. *Arch. of Neurol.*, 1931, 25, p. 1271.
- 41) FLEXNER (L. B.). — The chemistry and nature of the C. S. F. *Physiolog. Reviews*, avril 1934, 14, pp. 161-187.
- 42) FOLIN (O.) et BERGLUND (H.). — The retention and distribution of amino-acids with special references to the urea formation. *Journ. Biol. Chem.*, 1922, 51, pp. 395-418.

- 43) FOURNIAT (H.). — Des composés acétoniques dans le L. C. R. ; valeur diagnostique ; indications thérapeutiques. *Thèse* de Montpellier, juillet 1912.
- 44) GIRARD (P.), MESTREZAT (W.) et MORAX. — Etudes expérimentales sur la perméabilité cellulaire. *C. R. Ac. Sc.*, 1922, 174, p. 1727.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1922, 87, pp. 69, 144, 227, 356, 358, 448.  
*C. R. Ac. Sc.*, 1922, 175, p. 183.
- 45) GLASER (J.). — The lactic acid content of cerebrospinal fluid. *J. Biol. Chem.*, 1926, 69, pp. 539-547.
- 46) GREENE (Ch.), SANDIFORD (K.) et ROSS (H.). — The amino-acid content of the blood in normal and pathological conditions. *J. Biol. Chem.*, 1924, 58, p. 845.
- 47) GREENE (Ch.), BOLLMANN, KEITH et WAKEFIELD. — The distribution of electrolytes between serum and transsudates. *J. Biol. Chem.*, 1931, 91, pp. 203-216.
- 48) GREENE (Ch.) et POWER. — The distribution of electrolytes between serum and the in vivo dialysate. *J. Biol. Chem.*, 1931, 91, pp. 183-202.
- 49) GREENWALD (I.) et GROSS (J.). — The effect of parathyroidectomy in dogs upon the excretion of calcium, phosphorus and magnesium. *J. Biol. Chem.*, 1925, 66, p. 185.
- 50) GRIGAUT (A.). — Le cycle de la cholestérolémie. *Thèse* de Paris, 1913.
- 51) GROLLMAN (A.). — Ultrafiltration through collodion membranes. *Journ. Gn. Physiol.*, Baltimore, 1925-26, 9, pp. 813-826.

- 52) DE HAAN (J.) et VAN CREVELD (S.). — Ueber die Wechselbeziehungen zwischen Blutplasma und Gewebe flüssigkeiten, insbesondere Kammerwasser und cerebrospinal flüssigkeiten. I- Der Zuckergehalt und die Frage des gebundenen Zuckers. *Bioch. Zeitschr.*, Berlin, 1921, 123, pp. 190-214.
- 53) HAMILTON (B.). — A comparison of the concentrations of inorganic substances in serum and in spinal fluid. *J. Biol. Chem.*, 1925, 65, pp. 101-115.
- 54) HASTINGS (A. B.), SALVESEN (H. A.), SENDROY (J. Jr.) et VAN SLYKE (D. D.). — Studies of gas and electrolyte equilibria in the blood. IX. The distribution of electrolyte between transsudates and serum. *J. Gen. Physiol.*, 1927, 8, p. 701.
- 55) HASTINGS (A. B.), MURRAY (C. D.) et SENDROY (J.). — Studies of the solubility of calcium salts. I. The solubility of calcium carbonate in salts solutions and biological fluids. *J. Biol. Chem.*, 1927, 71, p. 723.
- 56) HENDERSON (L. J.). — The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Amer. J. Physiol.*, 1908, 21, p. 427.
- 57) HEWITT (L. F.). — Proteins of cerebrospinal fluid. *Brit. J. Exper. Path.*, 1927, 8, p. 84.
- 58) HIMWICH (H. E.), LOEBEL (R. O.), BARR (D. P.) et GREEN. — Studies of the effect of exercise in diabètes. I- Changes in acid-base equilibrium and their relation to the accumulation of lactic acid and acetone. *Journ. Biol. Chem.*, 1924, 59, p. 265.
- 59) HOEBER. — Physikalische chemie der Zelle und der Gewebe. 3<sup>e</sup> Edit., Leipzig, 1911, pp. 39-40.

- 60) HOLT (L. E.), LA MER (V. K.) et CHOWN (H. B.). — Studies in calcification. I. The solubility product of secondary and tertiary phosphates calcium under various conditions. *J. Biol. Chem.*, 1925, 64, p. 509.
- 61) HOLT (L. E.), LA MER (V. K.) et CHOWN (H. B.). — Studies in calcification. II. Delayed equilibrium between the calcium phosphates and its biological significance. *J. Biol. Chem.*, 1925, 64, p. 509.
- 62) HOLTHAUS et WIECHMANN. — Liquorveränderungen nach elektrischen Unfällen. *Psychiatr. Neur. Wschr.*, 1933, 35, p. 182.
- 63) IWANOW. — Über die Abflusswege aus den Subarachnoidalräumen des Gehirns und Rückenmarks und über die Methodik ihrer intravitalen Untersuchungen. III-Mitt. *Z. Exp. Med.*, 1929, 64, p. 356.
- 64) JERVEL (O.). — Investigation of the concentration of lactic acid in blood and urines under physiologic and pathologic conditions. *Acta Medica Scandinavica*, 1928, Suppl. 24.
- 65) KAFKA et SAMSON. — Die Eiweissrelation des Liquor Cerebrospinalis.  
I-Mitt. *Z. Neur.*, 1926, 106, p. 54.  
II-Mitt. *Z. Neur.*, 1928, 115, p. 85.  
III-Mitt. *Z. Neur.*, 1928, 117, p. 128.
- 66) KAFKA, RIEBELING et SAMSON. — Die Eiweiss relation in Liquor cerebrospinalis. *Z. Neur.*, 1931, 131, p. 610.
- 67) KAFKA, RIEBELING et SAMSON. — Die Methodik der Eiweiss relation des Liquor cerebrospinalis. *Klin. Wschrw.*, 1932, 11, s. 1757.
- 68) KAFKA. — Die Praktische Bedeutung des Eiweiss quotienten der cerebrospinalflüssigkeit. *Psychiatr. Neur. Wschr.*, 1933, 35, p. 181.

- 69) KILLIAN (J. A.). — Lactic acid of normal and pathological spinal fluids. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1925-26, 23, pp. 255-257.
- 70) KILLIAN (J. A.), OSNATO (M.), GARCIA (T.) et MATTICE (M. R.). — Comparative chemical studies of the blood and spinal fluid in epilepsy. *Brain*, 1927, 50, pp. 581-600.
- 71) KRAL (A.), STARY (Z.) et WINTERITZ (R.). — Zur Frage der Liquorgenese. *Zeitschr. Ges. Neur. und Psychiatr.*, 1929, 122, pp. 308-316.
- 72) KRAL (A.), STARY (Z.) et WINTERITZ (R.). — Untersuchungen ueber der Eiweissgehalt des Liquor cerebrospinalis. I. Eine neue Methode zur Mikrobestimmung der Eiweissfraktion in Liquor cerebrospinalis. *Z. Neur.*, 1931, 132, p. 193. II-Ergebnisse. *Idem*, p. 205.
- 73) KUBIE (L. S.) et SCHULTZ (G. M.). — Studies on the relationship of the chemical constituents of blood and cerebrospinal fluid. *Journ. of. Exp. Med.*, 1925, 42, pp. 565-591.
- 74) LICKINT (F.). — Einzelbeiträge zur normalen und pathologischen Physiologie des Liquor cerebrospinalis ; der gehalt des Liquor cerebrospinalis an Amino-Säuren-Stickstoff. *Zeitschr. Ges. Neur. Psych.*, 1929, 120, pp. 148-156.
- 75) LINDER (G. C.) et CARMICHAEL (E. A.). — The chlorides and inorganic constituents of the serum and cerebrospinal fluid in meningitis. *Bioch. Journ.*, 1928, 22, p. p. 46-50.
- 76) LÖEB, ATCHLEY et PALMER. — Sur les conditions d'équilibre entre le sérum sanguin et les liquides des cavités séreuses. *J. Gen. Physiol.*, 1922, 4, p. 591.
- 77) Mc GUIGAN et HESS. — « Vivi diffusion ». In *Mathews Physiol. Chem.*, 2<sup>e</sup> édit., 1917, p. 559.

- 78) Mc LEAN (F. C.) et HASTINGS (A. B.). — The state of calcium in the fluids of the body. I. The conditions affecting the ionisation of calcium. *Journ. Biol. Chem.*, 1935, 108, p. p. 285-322.
- 79) Mc LEAN et HINRICHS. — The inverse relationship between calcium and phosphate in the blood. *Journ. Biol. Chem.*, 1935, 109, Suppl., p. 73.
- 80) Mc QUARRIE (I.) et SHOHL (A. T.), — A coloric method for the determination of the pH of cerebrospinal fluid. *Journ. Biol. Chem.*, 1925, 66, pp. 367-374.
- 81) MARINESCO (G.), SAGER (O.) et GIRGORESCU (D.). — Contribution à l'étude de la semi-perméabilité de la membrane hémato-encéphalique par la détermination de la concentration en ions  $H^+$  du L. C. R. chez l'homme normal et dans le diabète insipide. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 102, p. 145.
- 82) MENDEL (B.), ENGEL (W.) et GOLDSCHIEDER (I.). — Über den Milchsäuregehalt des Blutes unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. *Klin. Woch.*, 1925, 4, p. 306.
- 83) MERRIT (H. H.) et BAUER (W.). — Equilibrium between cerebrospinal fluid and blood plasma ; distribution of calcium and phosphorus between cerebrospinal fluid and blood serum. *J. of Biol. Chem.*, 1931, 90, pp. 215-232.
- 84) MESTREZAT. — Le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique. *Thèse de Montpellier*, 1911, 681 pages. Maloine, Paris, 1 vol.
- 85) MESTREZAT (W.) et MAGITOT (A.). — L'humeur aqueuse normale. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 84, p. 185.
- 86) MESTREZAT (W.) et LEDEBT (S.). — Le rôle compensateur des chlorures dans ses rapports avec la composition chimique des humeurs. *C. R. Ac. Sc.*, 1921, 172, p. 1607.

- 87) MESTREZAT (W.) et JANET (M<sup>16</sup>). — La dispersion des colloïdes électrolytiques dans ses rapports avec les échanges minéraux cellulaires. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1924, 6, pp. 829-853.
- 88) MICHAELIS (L.) et RONA (P.). — Untersuchungen über den Blutzucker. IV. (Die Methode des osmotischen Kompensation). *Bioch. Zeitschr.*, 1908., 14, p. 476.
- 89) MUNCH-PETERSEN (C. J.). — Die Normalwerte des Zuckergehalt der spinal-flüssigkeit und Untersuchungen über das Verhältnis zwischen dem Blutzucker und Liquorzucker. *Acta. Psych. und Neurol.*, 1930, 5, pp. 347-379.
- 90) MUNTWYLER (E.), WAY (C. T.) et POMERÈNE (E.). — A comparison of the chlorides and bicarbonates concentrations between plasma and spinal fluid and plasma and ascitic fluid in reference to the : Donnan equilibrium. *J. Biol. Chem.*, 1931, 92, pp. 733-742.
- 91) MYERS et FINE-MORRIS. — The cerebrospinal fluid of children. *Amer. J. of diseas. of Child.*, 1917, 13, pp. 34-43.
- 92) MYERS. — Creatinine practical, chemical analysis of blood. London, Henry Rimpton, 1921.
- 93) NEUHAUSEN (B. S.) et MARSHALL (E. K.). — An electrochemical study of the condition of several electrolytes in blood. *J. Biol. Chem.*, 1922, 53, p. 365.
- 94) NEUHAUSEN (B. S.) et PINCUS (J. B.). — A study of the condition of several inorganic constituents of serum by means of ultrafiltration. *J. Biol. Chem.*, 1923, 57, p. 99.
- 95) NIKOLITCH (S.). — Contribution à l'étude de l'uricémie. *Thèse de Montpellier*, 1923.
- 96) PETERS (J. P.) et EISENBERG (L.). — The influence of protein and inorganic phosphorus on serum calcium. *J. Biol. Chem.*, 1929, 84, p. 155.

- 97) PETERS (J. P.) et VAN SLYKE, (D. D.). — Quantitative clinical chemistry. Baltimore, 1931.
- 98) PINCUS (J. B.) et KRAMER (B.). — Comparatives studies on the concentration of various anions and cations in cerebrospinal fluid and serum. *J. Biol. Chem.*, 1923, 57, pp. 463-470.
- 99) POWER (M. H.) et GREENE (C. H.). — The state of the blood sugar as shown by compensation dialysis *in vivo*. *J. Biol. Chem.*, 1931, 94, pp. 281-293 ; and : The nature of the blood sugar as shown by a comparison of the optical rotation and the reducing power of the *in vivo* dialysate. *Idem*, pp. 295-305.
- 100) ROCHE (A.). — Le poids moléculaire des protéines. *Soc. Chim. Biol.*, mai 1935, n° 5, 17, pp. 704-744.
- 101) RONA (P.) et TAKAHASHI (D.). — Beitrag zur Frage nach dem Verhalten des calciums in serum. *Bioch. Zeitschr.*, 1913, 49, p. 370.
- 102) ST. RUSZNYAK et CSAKI (L.). — Beziehungen Zwischen dem Zuckergehalt des Plasmas und des Liquors. *Bioch. Zeitschr.*, 1922, Berlin, 133, pp. 355-357.
- 103) SANDOR (G.). — Le problème des protéides. G. Doin et C<sup>ie</sup>, Paris, 1934, 1 vol., 160 pages.
- 104) SCHADE (H.) et CLAUSSEN (F.). — Der Onkotische Druck des Blutplasmas und die Entstehung der renal bedingten Oedema. *Z. Klin. Med.*, 1924, 100, p. 363.
- 105) SEARLE (O. M.) et MICHAELS (J. J.). — Comparison of calcium content of human cerebrospinal fluid with that of ultrafiltrate of serum. *Amer. Jour. Physiol.*, 1933, 103, pp. 455-457.
- 106) SEIDELL. — Solubilities of inorganic and organic compounds. New-York, 1919.

- 107) SENDROY (J.) et HASTINGS (A. B.). — Studies of the solubility of calcium salts. II. The solubility of tertiary calcium phosphate in salt solutions and biological fluids. *J. Biol. Chem.*, 1927, 71, p. 783.
- 108) SENDROY (J.). et HASTINGS (A. B.). — Studies of the solubility of calcium salts. III. The solubility of calcium carbonate and tertiary calcium phosphate under various conditions. *J. Biol. Chem.*, 1927, 71, p. 797.
- 109) SORENSEN (S. P. L.), p. 114. In CLARK (W. M.). — The determination of hydrogen ions. 1 vol., Baltimore, 480 pages, 1922.
- 110) SOUQUES et AYNAUD. — Passage de l'acétone dans le L. C. R. au cours du coma diabétique. *Soc. Médic. Hôp. Paris*, 31 janvier 1907, p. 97.
- 111) STARLING (E. H.). — On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J. of Physiol.*, 1895-1896, 19, p. 312.
- 112) STARY (Z.), KRAL (A.) et WINTERNITZ (R.). — Über die Verteilung der Elektrolyten auf Serum und Liquor cerebrospinalis ; Calcium ; Magnesium. *Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med.*, 1929, 66, pp. 671-690.
- 113) STARY (Z.), KRAL (A.) et WINTERNITZ (R.). — Über die Verteilung der Elektrolyten auf Blut und Liquor cerebrospinalis ; Chlor. Phosphor. *Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med.*, 1929, 68, pp. 441-447.
- 114) VAN SLYKE (D. D.), WU (H.) et MC LEAN (F. C.). — Studies of gas and electrolyte equilibria in the blood. V. Factors controlling the electrolyte and water distribution in the blood. *J. Biol. Chem.*, 1923, 56, p. 765.
- 115) VAN SLYKE (D. D.). — Factors affecting the distribution of electrolytes water and gases in the animal body. 1 vol. 62 pages. Philadelphia and London, J. B. Lippincott company, 1926.

- 116) WALTER (F. K.). — Theorie und Praxis der Permeabilitäts methode mittels der Brommethode. *Arch. f. Psychiatr.*, 1927, 79, p. 363.
- 117) WALTNER (K.). — Über die pH des Kindlichen Liquors. *Bioch. Zeitschr.*, 1924, 149, pp. 145-149.
- 118) WARBURG (E. J.). — Bemerkungen über die Berechnung der Konzentration der im plasma löslichen Calcium ionen. *Bioch. Zeitschr.*, 1926, 178, p. 208.
- 119) WILCOX (H. B.) et LYTTLE (J. D.). — The diagnostic value of sugar concentration in spinal fluid. *Arch. Pediat.*, 1923, 40, p. 215.
- 120) WILCOX (H. B.) et LYTTLE (J. D.). — The chemical composition of the spinal fluid diagnostic value. *Amer. Journ. Diseas, Child.*, 1925, 30, pp. 513-540.

## CHAPITRE V

### PHYSIO-PATHOLOGIE

- 1) BALACHOWSKI et GUNTZBOURG. — La transfusion du sang conservé. *Le Sang*, 1934, 8, p. 635.
- 2) BIERRY et LALOU. — Variations du sucre du sang et du L. C. R. *C. R. Soc. Biol.*, 1904, 56, p. 253.
- 3) BLOUQUIER DE CLARET et CRISTOL (P.). — Le chimisme hémoméningé dans la paralysie générale, la chorée, la névrauxite épidémique. *Bull. Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Lang. Médit.*, 1923, 4, pp. 152-154.
- 4) BLUM (L.) et VAN CAULAERT (C.). — Le rôle du sel dans les néphrites. Masson, Paris, 1931, 1 vol. 292 pages.

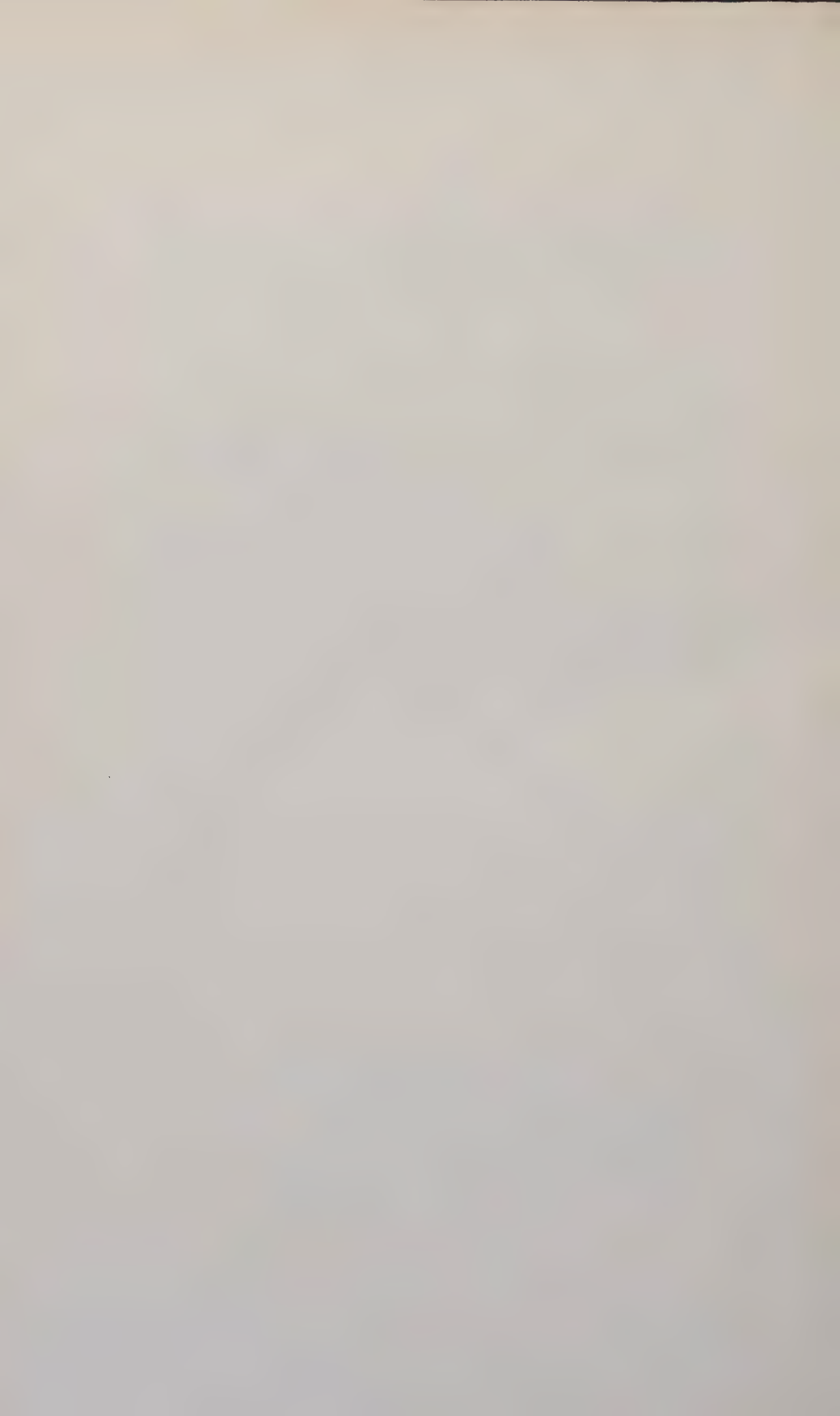
- 5) CAYLA (J.) et DULCY (J.). — Recherches sur l'autoglycolyse *in vitro* du sang des cancéreux. Modifications apportées par la Curiéthérapie. *Arch. Soc. Sc. Méd. et Biol. Montpellier*, 1933, 10.
- 6) CHELLE (L.) et MAURIAC (P.). — Du rôle des polynucléaires dans l'autoglycolyse de quelques liquides de l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, 77, p. 11.
- 7) CHELLE (L.) et MAURIAC (P.) — Considérations générales sur la dégradation des hydrates de carbone dans l'organisme. *Journ. Méd. de Bordeaux*, 1914, 31 mai, p. 373.
- 8) CRISTOL (P.). — Interprétation des valeurs de la réserve alcaline du plasma sanguin au cours des céto-acidoses. *C. R. Acad. Sc.*, 1929, 188, pp. 1451-1452.
- 9) CRISTOL (P.). — Notes de laboratoire, 1929-1930.
- 10) CRISTOL (P.). — Sur l'équilibre hémoméningé des bicarbonates. *C. R. Acad. Sc.*, 1931, 192, p. 1672.
- 11) CRISTOL (P.) et BLOUQUIER DE CLARET. — Epilepsie et chimisme hémoméningé. *Bull. de la Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Lang. Médit.*, 1923, pp. 116-119.
- 12) CRISTOL (P.) et MONNIER (P.). — Action de l'acide lactique à diverses concentrations sur les bicarbonates et les acétyl-acétates du sang. *Bull. Soc. Chim. de France*, 1931, 49, p. 132.
- 13) CRISTOL (P.) et MONNIER (P.). — Sur la répartition des bicarbonates entre le sang et le L. C. R. *Soc. Chim. de France, Sect. de Montpellier*, séance du 17 avril 1931.
- 14) CRISTOL (P.) et MONNIER (P.). — Le chimisme hémorachidien des bicarbonates dans les diverses méningites. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Lang. Médit.*, séance du 12 février 1932.

- 15) CRISTOL (P.) et MONNIER (P.). — Le chimisme hémoméningé des bicarbonates dans les céto-acidoses. *Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Lang. Médit.*, 1932, 73, p. 249.
- 16) DAILEY (M. E.). — The equilibrium between cerebrospinal fluid and blood plasma. *J. of Biol. Chem.*, 1931, 93, pp. 5-15.
- 17) DANITCH (M.). — Contribution à l'étude du chimisme hémoméningé, répartition du glucose dans le sang (plasma et globules) et dans le L. C. R. *Thèse de Montpellier*, 1924, 51 pages.
- 18) DERRIEN (E.). — Notes de laboratoire, 1917-1918.
- 19) DERRIEN (E.). — Chimisme hémoméningé. *Réunion médico-chirurgicale de la 16<sup>e</sup> région*, 23 mars 1918. In *Montpellier Médical*, 1918, 40, pp. 171-180.
- 20) DERRIEN (E.) et PIÉRON (H.). — De la réaction glycémique émotionnelle en fonction du degré d'émotivité et des manifestations motrices et en rapport avec le taux de la glycorachie. *Lang. Méd.*, 10 juillet 1924, pp. 237-247.
- 21) DUHOT (E.) et POLONOWSKI (M.). — Glycémie et glycorachie. *Presse Médicale*, 20 janvier 1923, p. 60.
- 22) DULCY (J.). — L'acide lactique dans le sang et les humeurs : son taux ; ses variations ; son rôle dans la glycolyse normale et pathologique. *Thèse de Montpellier*, 1934, n° 52, 98 pages.
- 23) FRÉMONT-SMITH (F.) et DAILEY (M. E.). — Cerebrospinal fluid sugar. *Arch. Neurol. and Psych.*, 1925, 14, pp. 390-395.
- 24) GOODWIN (G. M.) et SHELLEY (H. J.). — The sugar content of the cerebrospinal fluid and its relation to the blood sugar. *Arch. Int. Med. Chicago*, 1925, 85, pp. 242-258.
- 25) HAMILTON (B.). — A comparison of the concentration of inorganic substances in serum and spinal fluid. *J. Biol. Chem.*, 1925, 65, pp. 101-115.

- 26) JAVAL (A.). — Contribution numérique à l'étude de la composition chimique des sérosités physiologiques et pathologiques de l'organisme chez l'homme. *Journ. Physiol. et de Path. Génér.*, 1911, 13, pp. 508-518.
- 27) JEANBRAU (E.) et CRISTOL (P.). — Sur le mécanisme physio-pathologique et les caractéristiques chimiques de l'acidose d'origine rénale. *Ext. des Bull. et Mém. de l'Assoc. Franç. d'Urologie*, 1933.
- 28) JEANBRAU (E.) et CRISTOL (P.). — Influence de l'imperméabilité rénale sur le métabolisme endogène chez les néphrétiques. *Congrès de l'insuffisance rénale*, Evian, 18-20 sept. 1933, pp. 273-283.
- 29) JULIEN. — L'auto-hémo-protéidolyse chez l'homme normal et le néphrétique. *Thèse de Montpellier*, 1935, n° 6.
- 30) KRAUSS. — *Zeitschr. für Klin. Med.*, 1892, 21.
- 31) LABORDE (H.). — Recherches sur la physiologie des plexus choroïdes et de la leptoméninge. *Thèse de Toulouse*, 1925, 128 pages.
- 32) LEENHARDT (E.), CHAPTAL (J.) et DUFOIX (M.). — Néphrite azotémique avec rétention chlorée sèche et acidose chez un nourrisson de 10 jours. *Soc. Sc. Médic. Biol. de Montpellier et du Lang. Médit.*, 1931, 12, pp. 390-394.
- 33) LENORMAND (J.). — Contribution à l'étude de l'acidose rénale. *Thèse de Paris*, 1929.
- 34) LÉPINE. — Le diabète sucré. Alcan, 1909.
- 35) MÉRIEL (P.). — Contribution à l'étude de la glycorachie. *Thèse de Toulouse*, 1926, 1927.
- 36) PINCUS (J.-B.) et KRAMER (B.). — Comparative studies on the concentration of various anions and cations in cerebrospinal fluid and serum. *Journ. Biol. Chem.*, 1923, 57, pp. 463-470.

- 37) POLONOWSKI (M.). et AUGUSTE. — Equilibre hémorachidien de l'urée. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, 2, p. 683.
- 38) RISER et MÉRIEL (P.). — Le mécanisme de la glycorachie. — 1<sup>er</sup> mémoire : *Paris Médical*, 1<sup>er</sup> octobre 1927. — 2<sup>e</sup> mémoire : *Presse Médicale*, 30 novembre 1927.
- 39) POLONOWSKI (M.) et DUHOT (E.). — Sucre libre du sang et du L. C. R. *C. R. Soc. Biol.*, 11 avril 1921, p. 687.
- 40) RUDOLF (M.). — L'hypochlorémie. *Thèse de Paris*, 1931.
- 41) SAVY (P.) et THIERS (H.). — L'état du chlore, de l'urée et de la réserve alcaline du L. C. R. dans les rétentions brightiques et les états acidotiques. Le « divorce hémorachidien ». *Ann. Méd.*, 1929, 26, pp. 131-144.
- 42) SERVANTIE (L.). — Glycorachie et rapport hémoméningé. *Thèse de Bordeaux*, 1922-1923, n° 128, 41 pages.
- 43) STEINITZ (H.). — Untersuchungen zur Chemie des Liquor cerebrospinalis bei Diabetikern. *Z. Klin. Med.*, 117, 19, 1931.
- 44) TARGOWLA (R.). — Note sur l'équilibre hémorachidien du glucose et la valeur sémiologique de l'hyperglycorachie. *Encéphale*, Paris, 1925, 20, pp. 254-257.
- 45) VEDEL (V.), VIDAL (J.), LONJON (M<sup>me</sup> P.) et MONNIER (P.). — Hypochlorémie et azotémie. *Soc. Sc. Méd. Biol. de Montpellier et du Lang. Médit.*, 1930.
- 46) VOISIN. — Les méninges au cours des infections aiguës de l'appareil respiratoire ; broncho-pneumonies et pneumonies. *Thèse de Paris*, n° 203, février 1904.

- 47) WALTER (F. K.). — Studien über die « Permeabilität der Meningen ». I. Eine Methode zur quantitativen Bestimmung der Permeabilität und die allgemeinen Grundlagen der normalen und krankhaftveränderten Permeabilität. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, Berlin, 1925, 95, pp. 522-540.
- 48) WIDAL et FROIN. — 1° Urée dans le L. C. R. *Comptes rendus Soc. Biol.*, 22 octobre 1904, p. 282. — 2° L'urée dans le L. C. R. des brightiques. *Gazette des Hôpitaux*, 26 octobre 1904, p. 1182.



## SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,  
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Les Equilibres Hémorachidiens*  
*Considérations physiologiques,*  
*physico-chimiques*  
*et physiopathologiques*  
par Yves DERRIEN.

Je pense que la Faculté peut en  
permettre l'impression.

Montpellier, le 14 Mars 1936.

Le Professeur,  
CRISTOL.

Vu :

Montpellier, le 16 Mars 1936.

Le Doyen,  
EQUIER.

Vu et permis d'imprimer,

Montpellier, le 16 Mars 1936.

Le Recteur,  
TAILLARD.



## TABLE DES MATIERES

|                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| INTRODUCTION .....                                                                                                                            | 7   |
| <i>Chapitre premier.</i> — Considérations anatomiques.                                                                                        | 9   |
| <i>Chapitre II.</i> — Etude physiologique .....                                                                                               | 17  |
| Origine du L. C. R. ....                                                                                                                      | 19  |
| Evacuation extra-ventriculaire. Courant du L.<br>C. R. ....                                                                                   | 35  |
| Résorption du L. C. R. ....                                                                                                                   | 39  |
| Pression du L. C. R. ....                                                                                                                     | 52  |
| <i>Chapitre III.</i> — Nature du L. C. R. ....                                                                                                | 73  |
| Sécrétion ou dialysat .....                                                                                                                   | 73  |
| <i>Chapitre IV.</i> — Etude physico-chimique des échan-<br>ges entre le plasma et le L. C. R. ....                                            | 87  |
| 1. Equilibres de Donnan .....                                                                                                                 | 90  |
| 2. Loi de E. Derrien .....                                                                                                                    | 111 |
| 3. Valeurs effectives et théoriques des rapports<br>C. r./S. des concentrations des divers cons-<br>tituants communs au L. C. R. et au plasma | 116 |
| Discussion .....                                                                                                                              | 156 |
| <i>Chapitre V.</i> — Etude physio-pathologique .....                                                                                          | 167 |
| I. Inertie des échanges hémoméningés .....                                                                                                    | 169 |
| II. Influence des variations de S. sur le rapport<br>C. r./S. ....                                                                            | 174 |
| III. Variations de C. r. et rapport C. r./S. ....                                                                                             | 202 |
| IV. Variations de K. ....                                                                                                                     | 211 |
| CONCLUSIONS .....                                                                                                                             | 233 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                                                                           | 235 |



---

**BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU**

°° °° IMPRIMEURS - ÉDITEURS °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° °° LYON °° °° °° °°





